

a 719539

ESTUDIO TEORICO DE EQUILIBRIOS DE TRANSFERENCIA

PROTONICA EN FASE GASEOSA

MEMORIA QUE PARA OPTAR AL GRADO  
DE DOCTOR PRESENTA :

JOSE LUIS GARCIA DE PAZ

DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA Y  
QUIMICA CUANTICA, C-XIV, U.A.M.

22 DE MARZO DE 1985.



A MANOLO Y JAVIER  
A MI FAMILIA

Que sera de este mundo después de nuestra muerte ?  
Que sera de la Historia bárbara y frágilísima ?  
Que sera de las obras que tanto hemos amado ?  
Como seran los póstumos y sus arduas sentencias ?  
Y de nuestros valores que sera en un futuro  
crusidor entre dogmas, nesocios y maquinas ?  
Todo es imprevisible, incierto.  
Sin embargo.....

Jorge Guillén " Aire nuestro y otros poemas " .

-----

Ustedes me dicen, entonces, que tengo que perecer  
como tambien las flores que tuve perecerán.  
De mi nombre nada quedará ?  
Nadie mi fama recordará ?  
Pero los Jardines que planté, son Jovenes y crecerán +  
Las canciones que canté, ! Cantandose seguirán !

Huexotzincatzin Principe de Texcoco .

-----

Madre, yo nací para morir pronto  
pero el Zeus Tonante Olímpico me debe  
algunos favores por ello .

Aquiles en " La Iliada " .

-----

Ademas, Satanás me quiere mucho  
fue compañero mio  
en un examen de  
lujuria, y el pícaro  
buscara a Margarita  
- me lo tiene ofrecido -  
Margarita morena ,  
sobre un fondo de viejos olivos ,  
con dos trenzas de noche  
de estío ,  
para que yo desgarré  
sus muslos limpios  
y entonces ! Oh Señor !,  
sere tan rico  
o mas que tú ,  
porque el vacío  
no puede compararse  
al vino  
con que Satán obsequia  
a sus buenos amigos .

Federico Garcia Lorca . " Prologo "

-----



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS

JOSE IGNACIO FERNANDEZ-ALONSO, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE QUIMICA FISICA Y QUIMICA CUANTICA; MANUEL YAÑEZ MONTERO, DIRECTOR DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL Y FRANCISCO JAVIER CATALAN SIERRA, CO-DIRECTOR DE LA MISMA,

CERTIFICAN: Que el Ldo. José Luis García de Paz, Licenciado en Ciencias Químicas, Especialidad de Química Cuántica, ha estado trabajando bajo la dirección de los Doctores Yáñez y Catalán, durante el tiempo legal exigido por el Plan de Estudios de esta Universidad, sobre el tema:

ESTUDIO TEORICO DE EQUILIBRIOS DE TRANSFERENCIA PROTONICA EN FASE GAS

Y para que conste a efectos oportunos y a petición del interesado, firmamos el presente Certificado en Madrid, a catorce de Febrero de mil novecientos ochenta y cinco.

J. Fernández-Alonso

M. Yáñez Montero

F.J., Catalán Sierra





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID  
FACULTAD DE CIENCIAS

Ilmo. Sr.:

Tengo el gusto de proponer a V.I. para su aprobación el siguiente tribunal para la Lectura de la Tesis Doctoral del Ldo. D. José Luis García de Paz, cuyo Título es:

"Estudio teórico de equilibrios de transferencia protónica en fase gas."

Tribunal que se propone:

Presidente: Prof. Dr. D. José Elguero Bertolini.  
Investigador del C.S.I.C.

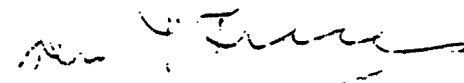
Vocales: Prof. Dr. D. Jaime de Mendoza Sanz.  
Catedrático de Química Orgánica.  
Prof. Dr. D. Francisco Tomás Vert.  
Catedrático de Química Física. Univ. de Valencia  
Prof. Dr. D. Manuel Yáñez Montero.  
Catedrático de Química Física.  
Dr. D. Francisco Javier Catalán Sierra.  
Profesor Titular de Química Física.

Suplente: Dr. Dña. Otilia Mo Romero.  
Profesor Titular de Química Física.

Lo que comunico a V.I. a los efectos oportunos.

Madrid, 18 de Diciembre de 1984.

EL DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE  
QUIMICA FISICA Y QUIMICA CUANTICA

  
J.I. Fernández-Afonso.

. SR. DECANO DE LA FACULTAD DE CIENCIAS DE LA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE M A D R I D

Deseo manifestar mi agradecimiento a las siguientes personas e instituciones:

En primer lugar a Manuel Yañez Montero, mi director, que me ha apoyado, protegido y auxiliado, puso su granito de arena para que fuera contratado en la UAM y con el que he pasado tantas horas revisando listados, escribiendo papeles y enseñandome como investigar.

A Javier Catalán Sierra, mi co-director, Pocas personas he visto tan nobles y siempre le recordaré por las mañanas lleyando con un papel arrugado en la mano lleno de ideas nuevas, algunas de las cuales permitieron que lograra mi primer empleo.

A mis padres y hermana.

A Otilia Mo, que además de ayudarme en la tesis me ha enseñando que en la universidad no es suficiente con dar clases e investigar.

A José Elguero Bertolini, que me acepto primeramente como colaborador en varios trabajos, y luego ser el presidente del tribunal de mi tesis.

A UAM/IBM por todo el gasto de CPU que le he hecho, a J. Bondia y (sobretudo) a Gonzalo Martínez que en enseñaron el CMS, me ayudaron a montar varios programas y estuvieron siempre dispuestos a resolver mis dudas.

Al CC/UAM (tambien le he gastado tiempo de CPU en abundancia) por permitirme el uso de sus instalaciones (con cuyo tratamiento de textos ha sido escrita esta memoria), por los cursos de informática que me ha dado y por invitarme a impartir en él un curso de introducción al sistema VM/CMS, a sus operadores (Rosa, María Jesús y Santi), a Andrés Fernández Perales que siempre me dio los medios y la ayuda para montar mis "monstruitos" en el VAX, al todo el personal de por la tarde y al director del CC/UAM Miguel Ansel García Quintas por todas sus atenciones para conmigo.

A Toño Arbeiza Dapena, del CC/UAM, especialmente por todo.

A María Amparo Aznar (Maina). Le debo mucho.

A Pilar Pérez, Armando Riera, Antonio Macías, Luis Mendez, Luis Errea y Tino Borondo por su ayuda y apoyo.

A Juan de Miguel, vital para conseguir fotocopias y ayuda.

A Mari Luz, que me ha escrito esta Tesis en el ordenador, por su interés, a Rocio que me ha hecho los dibujos rápidamente, a la bibliotecaria del Rocasolano y a Mamen, de la secretaria de Ciencias.

A la Universidad Autónoma, donde trabajo, al Departamento de Química Física y Química Cuántica, al que pertenezco, y a su Director Prof. D. José Fernández Alonso.

Al Ministerio de Educación y Ciencia del que fui becario FPI.

A los Prof. Francisco Tomás y Javier Mendoza, por aceptar formar parte del tribunal de esta tesis.

A mi familia, a mis compañeros doctorandos, principalmente a mis compañeros de despacho Rafa y Fernando, a mis amigas (sobretudo a las que he dado el latazo con mis problemas y desengaños), a mis amigos y a todos los que soporten la lectura de mi Tesis (especialmente a los que no saben nada de Química Cuántica) por su compañía.

# INDICE

-----

	Página
	-----
Cápítulo 1 : Introduccion.	1
figuras	15
Cápítulo 2 : Metodos de Calculo.	18
Cápítulo 3 : Estudio de efectos de acumulación del mismo sustituyente.	44
tablas	64
figuras	71
Cápítulo 4 : La Carga del Par Solitario.	80
tablas	95
figuras	107
Cápítulo 5 : Estudio de correlaciones entre la energía de protonación y la carga del par solitario.	114
tablas	126
figuras	131
Cápítulo 6 : Aplicación a sistemas de interes bioquímico : Adenina y purina .	137
tablas	145
figuras	146
Cápítulo 7 : Efectos de tautomerismo.	153
tablas	164
figuras	168
Cápítulo 8 : Efectos de sustituyentes próximos.	173
tablas	183
figuras	196
Cápítulo 9 : Estudio de la influencia de las formas protonadas en la energía de protonación mediante reacciones isodésmicas.	199
tablas	209
figuras	212
Conclusiones.	220

# INDICE -----

	Página
	-----
Cápítulo 1	1
figuras	15
Cápítulo 2	18
Cápítulo 3	44
tablas	64
figuras	71
Cápítulo 4	80
tablas	95
figuras	107
Cápítulo 5	114
tablas	126
figuras	131
Cápítulo 6	137
tablas	145
figuras	146
Cápítulo 7	153
tablas	164
figuras	168
Cápítulo 8	173
tablas	183
figuras	196
Cápítulo 9	199
tablas	209
figuras	212
Conclusiones	220

Probablemente uno de los conceptos básicos más estudiados en química sea el de la basicidad (o acidez) de una sustancia. En terminos generales podría considerarse como la habilidad de una sustancia en aceptar (o ceder) una carga positiva. Es conocido de todos el modelo de Bronsted (1) en el que la carga es transferida por ganancia o perdida de un protón y es precisamente el estudio de estos procesos de transferencia protónica a los que está dedicada básicamente la presente memoria de investigación.

En un principio los estudios experimentales de protonación en química se realizan exclusivamente en disolución, fundamentalmente en medio acuoso y mas recientemente en otros disolventes. Esto condujo a un conocimiento de las basicidades enmascarado por el efecto del solvente.

En consecuencia, no se conocia una relación verdadera (sino determinada por los efectos de disolución) de la relación existente entre estructura molecular y reactividad (en este caso concreto, basicidad) de las sustancias.

En los últimos 15 años se han desarrollado nuevas técnicas experimentales como espectroscopia de masas de alta presión (2), resonancia ciclotrónica de iones (3) y métodos de flujo del tipo "flowing-afterglow" (4), que han permitido estudiar equilibrios entre iones en estado gas en condiciones en las que las contribuciones entrópicas son practicamente despreciables o constantes (5).

Ello ha hecho posible el definir por primera vez una escala de basicidades y acideces en fase gas. El hecho de que tales valores experimentales se hayan obtenido en ausencia de interacciones con terceras moléculas (solvente) permite contemplar dichas escalas como las de acidez y basicidad intrínseca de las moléculas en cuestión.

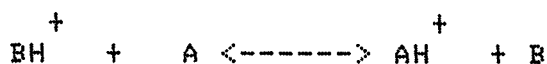
Los resultados recopilados hasta el momento presente y que abarcan más de 350 compuestos diferentes, y entre ellos fenoles (6), bases carbonadas (7), anilinas (8), y bases piridínicas (9), han provocado una necesaria revisión de conceptos que en cierta medida estaban acuñados como "clásicos" en química, e incluso, en algunos casos se habían incorporado a ese bagaje poco definido que se suele conocer como "intuición química" (10) (11).

Un ejemplo de lo que pretendemos indicar es el siguiente: es un hecho conocido que la piridina es menos básica en disolución acuosa que el amoníaco, pero en fase

gas es 475 Kcal/mol más básica que el  $\text{NH}_3$  (5H). Con frecuencia, pues, las ordenes de basicidades son distintas en fase acuosa que en fase gas.

Dicho en otros terminos, con no poca frecuencia el orden de basicidades intrínsecas de una familia de compuestos puede verse completamente alterado por las interacciones de moléculas neutras y formas protonadas con el disolvente, dando lugar a un ordenamiento en disolución, a veces opuesto al que se obtendría usando dichas propiedades intrínsecas.

Por otra parte aun cuando las técnicas antes indicadas permiten la medida con extraordinaria precisión ( $\pm 0.2$  Kcal/mol) de basicidades en fase gas, en general no proporcionan información sobre el centro molecular que se ha manifestado activo a la protonación. De hecho, solo en casos muy específicos y mediante técnicas deuteración secuencial (5b) (41) ha sido posible determinar experimentalmente sobre que centro se ha producido la protonación. Podemos, por consiguiente, afirmar que en general las técnicas experimentales existente hoy en día permiten la medida precisa de las magnitudes termodinámicas ( $\Delta G^\circ$ ) implicadas en el equilibrio de transferencia protonica en fase gas:



pero no proporcionan información sobre los posibles mecanismos de reacción.

Es también evidente que el poder disponer de ambas escalas (basicidades intrínsecas y basicidades en disolución acuosa) ha aportado por primera vez datos experimentales que permitan, de algun modo cuantificar el efecto del disolvente, lo que ha producido un resurgimiento intenso de la investigación tanto desde el punto de vista teórico como experimental, de los efectos de solvatación.

Finalmente, la ausencia de interacción con el disolvente permite, en rigor, el poder comparar directamente las correspondientes medidas experimentales en fase gas con los resultados obtenidos de calculos teóricos, que obviamente corresponden a la molécula aislada, pero constituyen una muy buena aproximación al estudio de moléculas en fase gas, donde éstas están lo suficientemente separadas como para poder considerar las interacciones moleculares prácticamente despreciables, es decir, siempre que la presión sea suficientemente baja, como ocurre en las técnicas antes aludidas.

Dichos calculos, llevados a cabo esencialmente a nivel "ab initio" en el marco de la metodología de orbitales moleculares SCF, han constituido un complemento valiosísimo de las determinaciones experimentales, que tal como se indicó con anterioridad permiten entender y analizar aspectos del problema como:

- 1) Efectos de sustituyente debidos a su naturaleza.
- 2) Efectos del sustituyente debidos a su posición respecto al centro básico.
- 3) Efectos producidos por el aumento de centros básicos en el sistema a estudiar, que denominaremos en adelante efectos de "saturación".

Pero no informan, por ejemplo, sobre:

- 1) Centro molecular que se ha manifestado activo a la protonación.
- 2) Efecto del tautomerismo sobre la basicidad,

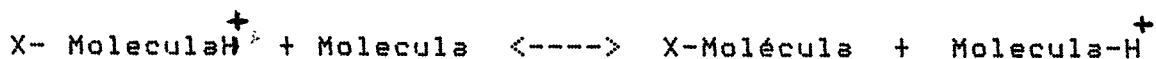
cuyo estudio hubo de ser abordado casi exclusivamente desde un punto de vista teórico.

Probablemente, la cuestión que centralizó más interés de las investigaciones fue la determinación del centro activo, entre otras razones porque, con considerable frecuencia, las moléculas básicas presentan más de un centro susceptible de sufrir la protonación. A ello se sumó que las primeras determinaciones efectuadas eran a veces sorprendentes, consideradas desde el marco de las ideas clásicas de la química. Así, por ejemplo, se constató que en las aminopiridinas, el nitrógeno del anillo manifestaba una basicidad intrínseca superior a la del N del grupo amino.

A este respecto el primer modelo teórico que dió resultados muy satisfactorios en general, y cuya aplicabilidad estaba muy poco limitada, fue el de la reacción isodésmica (9) (15), propuesto por Pople (22).

Con este método se compensan los errores que un cálculo SCF-LCAO-MO introduce, con sus aproximaciones, en el cálculo de la energía de protonación de una familia de compuestos.

Consiste en calcular la variación de energía para el proceso:





En general la energía puesta en juego en el proceso de protonación podría evaluarse directamente como la diferencia de energía entre las correspondientes formas protonada y neutra. No obstante, ello exigiría la optimización completa de ambas formas, puesto que en el proceso de protonación se producen nuevos enlaces y, con frecuencia, cambios en la naturaleza de otros así como el uso de bases suficientemente amplias que diesen cuenta, entre otros efectos, de los de polarización que pueden ser muy importantes en este tipo de sistemas. La ventaja del proceso isodésmico es que el número de cada tipo de enlaces permanece constante ('isodesmos') (esquema I) y por consiguiente resulta sencillo calcular directamente  $\Delta G$  (referidos por tanto al compuesto 'padre' o un determinado compuesto de referencia) para todo un grupo de sustituyentes X, es decir, nos proporciona información directa sobre los efectos del sustituyente sobre la energía de protonación. Así situando el protón en diferentes posiciones puede determinarse la posición más básica (10), o bien, conociéndose ésta, situando el sustituyente en diferentes posiciones, o cambiando la naturaleza del mismo se puede analizar el efecto de posición y/o naturaleza del sustituyente sobre el proceso de protonación.

Posteriormente el concepto de reacción isodésmica ha sido extendido al estudio de la contribución de las formas neutras y protonadas a la reacción global, dividiendo esta en dos reacciones isodésmicas cuya diferencia de lugar a la reacción estudiada,

Así el caso de la protonación de anilinas sustituidas, la reacción (I) puede desglosarse como resta de los procesos (II), correspondiente a la forma protonada, y (III), neutra (esquema II)

Es decir, las energías relativas a los procesos (II) y (III) nos informan sobre un hecho de cierta trascendencia: ¿donde se producen los cambios energéticos más importantes, en las formas neutras o en las protonadas?

También se ha podido mediante la elección de la reacción isodésmica adecuada medir y comprender mejor los efectos de sustituyentes, dividiéndolos en (23), (5f):

- 1) Efectos inductivos, visualizados por una interacción electrostática de tipo carga-dipolo. Puede ser estabilizante o desestabilizante.
- 2) Efectos de polarizabilidad, visualizados por una interacción, siempre estabilizadora, del tipo dipolo-carga inducida.
- 3) Efectos de resonancia, relacionadas con la deslocalización de la nube  $\pi$  entre el sustituyente y la molécula en sus formas neutra y protonada. Es siempre estabilizante.

Junto a todo esto y en un intento de establecer nuevos modelos que obviasen algunas de las limitaciones inherentes al proceso isodésmico, se han estudiado un número relativamente alto de posibles correlaciones entre afinidades protonicas experimentales y magnitudes extraídas de cálculo teóricos. Sobre todos ellos existe abundante bibliografía (12) (13) (15) (13a) (16) (17) (9) (18) (19) (20) y aquí presentaremos solo un sucinto resumen de las mas importantes.

Probablemente uno de los más clásicos es el estudio de correlaciones entre la energía de protonación y el mínimo del potencial electrostático en las cercanías del centro básico (19) (20). No obstante este modelo es, en general, muy poco cuantitativo y resulta bastante sensible al tipo de base utilizada en el calculo del correspondiente mapa de potencial electrostático (42) (20a). No obstante ha producido resultados muy reveladores para un número no despreciable de sistemas (19) (20), permitiendo caracterizar el centro básico de la molecula a partir del correspondiente mínimo del potencial electrostático (lugar donde se asentaria el protón (21), por lo que con frecuencia cálculos análogos serán incluidos en el presente estudio para completar nuestro analisis de los procesos de protonación.

Particular interés presentan las correlaciones entre afinidades protónicas experimentales frente a energías de ionización de electrones situados en capas internas (1 s) del átomo protonado (12) (13).

Dichas correlaciones han permitido en unos casos explicar el comportamiento de un número considerable de moléculas básicas en fase gas y en otros, el predecir, con bastante fiabilidad la basicidad intrínseca de moléculas cuya basicidad experimental en fase gas no era conocida, bien por dificultades experimentales a la hora de efectuar la correspondiente medición, bien porque no se habían incluido en las familias estudiadas hasta el presente.

El modelo antes indicado presenta determinadas limitaciones algunas de las cuales han sido puestas de manifiesto por Brown y Tsé (32). Básicamente dichas correlaciones fallan si el proceso de protonación supone una distorsión considerable de la estructura de la molecula protonada respecto a la neutra o bien, si el centro de protonación no coincide con el de ionización.

Catalán et al (18) pusieron de manifiesto una limitación adicional que se presenta cuando las moléculas, aun presentando análogos centros básicos presentan una polarizabilidad marcadamente distinta: Benceno y naftaleno constituyen un buen ejemplo. Los centros básicos en ambos compuestos presentan características muy afines: son carbonos aromáticos, pero el naftaleno presenta un potencial de ionización molecular sensiblemente más bajo que el del benceno y como consecuencia su afinidad protónica es del orden del 11 Kcal/mol más alta. En tales casos se ha probado (18) que es preciso recurrir a correlaciones bilineales de la energía de protonación experimental en fase gas frente a la energía teórica del HOMO de dicho compuesto (como medida de su potencial de ionización) y la energía del orbital 1s del átomo que sufre la protonación, (como medida de la correspondiente energía de ionización de "core").

También han merecido especial atención las posibles correlaciones entre afinidades protónicas experimentales y cargas atómicas. Es bastante tradicional en el dominio de la Química el suponer que en general existe una relación entre la carga de un centro y su reactividad electrofílica o nucleofílica y son clásicos muchos estudios de reactividad basados en las determinaciones de densidades de cargas  $\pi$  mediante el método de Huckel, u otros métodos semiempíricos de tipo  $\pi$ , o de electrones de valencia. A este respecto, es necesario indicar que en general solo se han encontrado correlaciones groseras (con una considerable dispersión) (13 a) (15) entre energías de protonación y la carga total ó neta del centro básico.

Incluso se ha predicho la imposibilidad de encontrar buena correlación (19) (40). No obstante parece bien establecido que sí existen buenas correlaciones lineales entre afinidades protónicas y la carga que gravita sobre el proton unido al centro básico en la forma protonada (forma ácida de la pareja) (15). Por otra parte se ha encontrado que tales correlaciones suelen ser bilineales, en el sentido de que la pendiente depende de la naturaleza del sustituyente, es decir, es distinta para sustituyentes que se comportan como dadores de electrones que para sustituyentes que lo hacen como aceptores de electrones.

En casos muy específicos y siempre que el par solitario se encuentre realmente localizado sobre el centro básico, se han encontrado correlaciones válidas entre las energías de protonación y las energías orbitales del par solitario del correspondiente centro básico (13 a) (16).

A ello se suman otras correlaciones que implican datos experimentales en disolución, que es preciso indicar aquí puesto que aquellos se han obtenido esencialmente para sistemas para los que solo se conocían dichos valores en disolución. Así por ejemplo:

- a)  $pK$  experimentales en fase acuosa frente a potenciales de ionización experimentales (14).
- b) Energías de protonación teóricas frente a energías libres experimentales en fase acuosa (9).

Es preciso destacar también que uno de los problemas que han despertado mayor interés en los últimos años, a la hora de analizar los mecanismos que gobiernan la activación de un determinado centro básico, es el de la transmisión de los efectos del sustituyente (24), bien a través de la cadena de enlaces, es decir, a través del esqueleto molecular, bien a través del espacio. Una de los métodos más fructíferos para llevar a cabo este análisis ha sido el de la "molecula aislada" propuesto por Topsom (25), en el que se representa la molecula problema mediante dos fragmentos, uno que contiene el centro básico y otro al sustituyente, lo que supone la eliminación casi total de la transmisión de efectos a través de la cadena de enlaces (siempre quedan interacciones orbitales que es imposible eliminar).

Por último, existe un aspecto importante en los procesos de protonación que ha recibido escasa atención desde el punto de vista experimental, aun cuando dicha atención haya sido más intensa desde el punto de vista teórico. Nos referimos al estudio de posibles equilibrios tautoméricos (28) (30) (31) sobre la basicidad de un sistema. En la inmensa mayoría de los casos, tal estudio es inabordable desde un punto de vista experimental, ya que lo más frecuente es que ambas formas coexistan y no sean fácilmente separables, o bien la información experimental proviene de muestras cristalinas donde las interacciones moleculares son muy fuertes (a través de enlaces de hidrógeno) y produzcan notables distorsiones estructurales que no cabe esperar que se produzcan en la molecula aislada o en disolución.

Así pues, la mayoría de la información al respecto proviene de cálculos teóricos. Sin embargo es de destacar a este respecto que en la mayoría de los cálculos publicados en la literatura se supone que los equilibrios tautoméricos producen cambios poco relevantes en las geometrias de los respectivos sistemas, lo que lesitima el utilizar geometrias análogas para ambos tautómeros, o bien geometrias construidas con más o menos imaginación.

Sin embargo recientemente se ha puesto de manifiesto, primeramente por Coulson et al (26) y con posterioridad por otros autores (27), (21a), (21c) (28) que los procesos de sustitución y también los cambios tautoméricos van acompañados de distorsiones geométricas nada despreciables y variaciones sustanciales en la basicidad de los compuestos en cuestión. En general, los correspondiente cambios estructurales pueden explicarse (21c) (28) (29) mediante sencillos efectos  $\sigma$  (repulsiones de pares electrónicos de valencia) y  $\pi$  (variaciones de densidades enlazantes y antienlazantes  $\pi$  del HOMO) y corroborados con el análisis de las distribuciones de carga de cada átomo y mapas de potenciales electrostáticos con la geometría optimizada.

Pero mucho más importante son los cambios observados en la basicidad. En todos los casos los tautómeros exhiben distinta basicidad intrínseca, pero en algunos casos, de los que el 7-Me-7azaindol y su tautómero 7-Me-7 H pirrolo (2-3-6) piridina constituyen un magnífico ejemplo (39), la variación en dicha basicidad intrínseca es enorme y refleja una fortísima migración de carga intra-molecular que acompaña a la tautomerización.

También mediante correlaciones como, por ejemplo, energías de protonación calculada frente a afinidades protonicas experimentales en fase gas se ha podido evaluar basicidades de compuestos todavía no medidas prediciendo por ejemplo, que el 2 amino azuleno sería la base carbonada más fuerte conocida hasta el presente (17).

Restan, sin embargo, un número considerable de cuestiones básicas por responder. Como se discutió con anterioridad, parte de los esfuerzos de investigación se dedicaron al estudio de los efectos sobre la basicidad (o acidez) intrínseca de los sustituyentes. Sin embargo todavía no se tiene una idea precisa de:

- a) Cuales son estos efectos cuando se incrementa el número de sustituyentes de una misma naturaleza, es decir, cuando se tiende a la saturación en cuanto a los posibles sustituciones de un determinado compuesto padre.
- b) Como afecta a dicha basicidad intrínseca el incremento en el número de centros básicos dentro de un determinado compuesto y como predecir cual es el más activo.
- c) Cuales son las causas de que en general no exista una correlación entre esta basicidad intrínseca y la carga del centro básico, o porque en general las correlaciones entre esta basicidad intrínseca y la carga del hidrógeno en la forma protonada son bilineales, hecho que a su vez podría estar relacionado (como mostraremos en esta memoria) con el carácter igualmente bilineal de las correlaciones frente a la energía del mínimo del correspondiente mapa de potencial electrostático.
- d) Cual de las dos formas (neutra o protonada) sufre los cambios energéticos más importantes y por ello es responsable de la variación de la energía en el proceso de protonación. Esta presunta solamente podrá responderse mediante el empleo de reacciones isodérmicas adecuadas.
- e) Que factores están implicados en el comportamiento peculiar que suelen manifestar las bases que presentan un sustituyente contiguo al centro básico. Un ejemplo muy ilustrativo de este problema lo proporcionan las piridinas sustituidas en orto.

A estas cinco cuestiones se tratará de dar respuesta a lo largo de esta memoria. Por ello se han seleccionado como compuestos tipo:

- Para analizar la cuestión a) y d) los derivados metilados del imidazol.
- Para investigar la cuestión b) los heterociclos de cinco miembros con el N como heteroátomo: pirrol, imidazol, triazol, tetrazol y pentazol.
- Para responder a la pregunta c) diversos compuestos heterocíclicos de 5 y 6 miembros, diazinas, etc.
- El punto C) se analizará precisamente para el caso de las piridinas sustituidas en orto, si bien la complejidad del problema sólo nos permitirá ofrecer un análisis parcial del mismo.

Estas líneas básicas de la presente memoria de investigación conllevan a su vez algunos aspectos de interés, a veces de carácter más puntual y que también han sido analizados. Por ejemplo, reviste un notorio interés el comportamiento peculiar de posibles equilibrios tautoméricos sobre estructuras y actividad, que también han sido estudiados.

Conviene destacar que los compuestos a estudiar pueden dividirse en 4 grupos de marcado interés biológico.

- a) indoles y compuestos análogos, como el bencimidazol, que son constituyentes básicos de hormonas de crecimiento de vegetales, asentes alucinógenos, reguladores de tensión arterial y asentes antiinflamatorios. (33).
- b) Heterociclos de cinco miembros (pirazoles e imidazoles), cuyos derivados, como los pirazolilacetonas son asentes controladores de la tensión arterial y tranquilizantes (34) o los 5 nitroimidazoles, que son asentes antiprotozoicos (35).
- c) Piridinas y pirimidinas, cuyos derivados exhiben una notable actividad farmacológica como asentes antibacterianos, o antivíricos (como las acarnadinas) (36) e incluso asentes activos en el tratamiento de leucemias infantiles como el metotraxato (derivado de una aminopteridina) (37).
- d) Adenina y purina, conocidas bases constituyentes de ADN (38).

Todos ellos son compuestos heterocíclicos. Y son heterocíclicos los carbohidratos, como lo son la clorofila y la hemina, los que dan el color verde a las hojas y rojo a la sangre y dan vida a animales y plantas. Los lugares reactivos de muchas enzimas y coenzimas son heterocíclicos. La herencia tiene lugar su asiento, por último, en la unión específica de media docena de anillos heterocíclicos a largas cadenas de ácidos nucleicos.

Parte de la actividad de estas sustancias está íntimamente relacionada con procesos de transferencia protónica que afectan de un modo fundamental a sus propiedades y estructura (8). En otros casos aquella depende de los procesos de tautomerismo (9), donde además la actividad (por ejemplo antibacteriana en el caso de las nitroimidazoles) es mucho mayor en un tautómero que en otro. Por último es un hecho bien establecido en todos los estudios de estructura-actividad farmacológica (SAR), que la estructura electrónica de las moléculas en cuestión es un factor decisivo a la hora de racionalizar su posible actividad.

En consecuencia estudiaremos en esta memoria procesos de transferencia protónica en compuestos heterocíclicos sencillos, para su posterior extensión a base puricas y pirimidínicas donde constituyen uno de los supuestos mecanismos básicos de interacción.

Este estudio sistemático intentará racionalizar los datos ya existentes y comprender los efectos que modifican las características de la protonación en fase gas, relacionándolas con la fase acuosa, siempre que tal comparación sea, conceptualmente hablando, factible.

# BIBLIOGRAFIA

-----

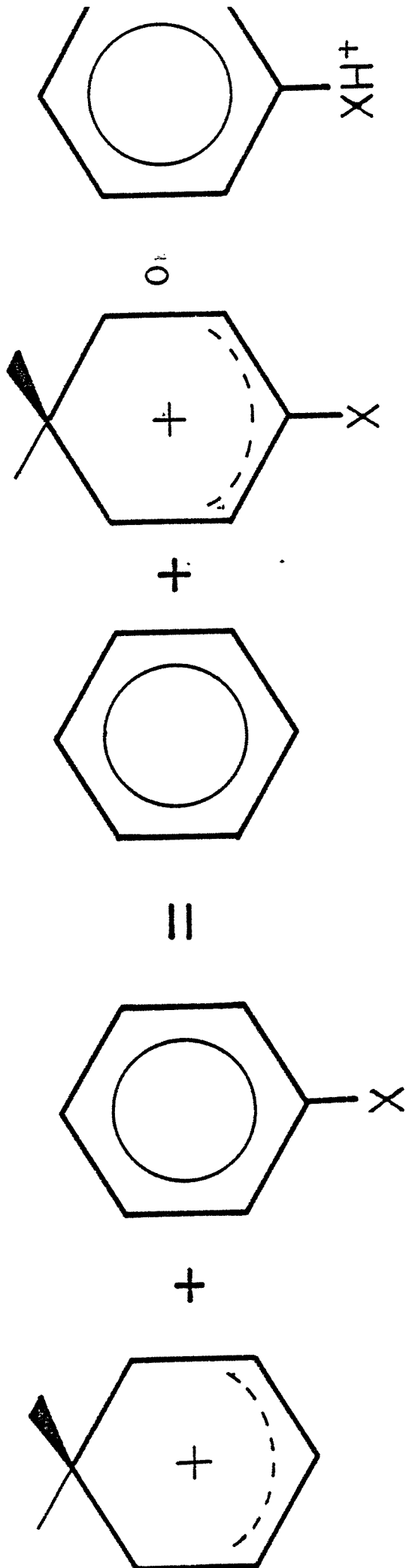
- 1) Bronsted. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 42, 718 (1823).
- 2) a) Briggs, Yamdagni, Kebarle J. Am. Chem. Soc. 94, 5128 (1972).  
b) Kebarle y Yamdagni. J. Am. Chem. Soc 98, 7452 (1976).
- 3) Bowers, Aue, Webb, Mc Iver. J. Am. Chem. Soc. 93, 4314 (1971).
- 4) Bhome, Hemsworth, Rundl, Schiff. J. Chem. Phys. 58, 3504, (1973).
- 5) a "in gas phase ion chemistry" Ed. by M.t. Bowers. Academic Press. N.York (1979)  
b Beauchamp Annu. Prev. Phys. Chem 22 (527) (1971).  
c Kebarle. Annu. Rev. Phys. Chem, 28, 445 (1977).  
d Wolf, Staley, Koppel, Taasepera, Mc Iver, Bauchamp, Taft J. Am. Chem. Soc. 99, 5417 (1977).  
e Taft in "Proton Transfer Reactions" E.F. Caldin and V. Gold Ed. Chapman and Hall. London (1975).  
f Taft in "Kinetics of ion molecule Reactions " .Ed. P. Ausloos. Plenum. Press N.York 1978.  
g Mc. Iver in "Kinetic of ion molecule Reactions "Ed. P. Ausloos. Plenum. Press N. York 1978.  
h Henderson, Taasepera, Holtz, Mc Iver, Bauchamp, Taft J. Am. Chem. Soc. 94, 1369 (1972).
- 6) Kebarle y Mc. Mahom. J. Am. Chem. Soc. 99, 2222 (1977).
- 7) a Kebarle y Yamdagni J. Am. Chem Soc. 98, 1320, (1976).  
b Wolf, Harch, Taft J. Am. Chem Soc. 97, 2904 (1975).
- 8) a Pollack, Devlin, Summerhays, Hehre, Taft. J. Am. Chem. Soc. 99, 4583 (1977).  
b Summerhays, Pollack, Taft, Hehre. J. Am. Chem. Soc. 99, 4585 (1977)
- 9) Taasepera, Summerhays, Hehre, Topsom, Pross, Radom, Taft J. Org. Chem. 46, 191 (1981).

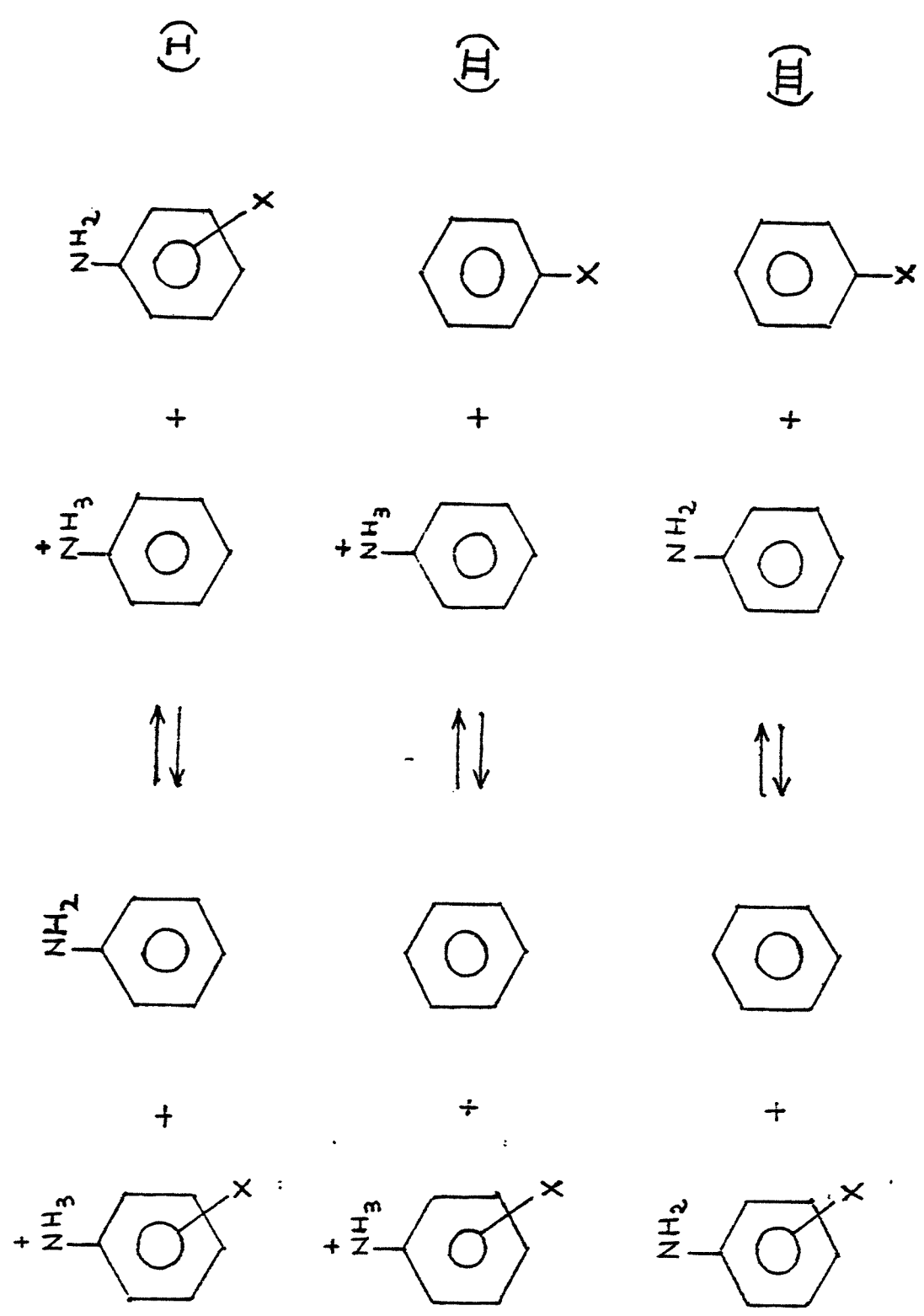


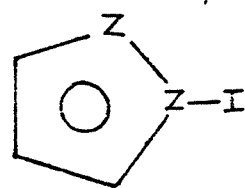
- 10) Catalán y Yañez, J.C.S. Perkin II. 1979 págs. 741 and References.
- 11) Catalán y Yañez, J. Am. Chem. Soc. 1984. págs. 421, vol 106 and References.
- 12) a Shirley y Martin, J. Am. Chem. Soc. 1974 (96) 5299.  
b Davis y Rabalais J. Am. Chem. Soc. 1974 (96) 5305.
- 13) a Catalán, Mo, Pérez y Yañez J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, págs. 6520  
b Catalán y Yañez, J.C.S. Perkin II (1979) págs. 1627  
c Catalán, Pérez y Yañez Tetrahedron (1983) págs. 285, Vol 39.
- 14) Catalán y Elsuero J. Heterocyclic. Chem. 21, 269 (1984).
- 15) Mehre, Taadepara, Taft y Topsom J. Am. Chem. Soc (1981), págs. 1344, vol 103 y sus referencias.
- 16) a Staley, Kleckner, Bauchamp, J. Am. Chem Soc. 98, 1976, 2081.  
b Lee, Jolly, Bakke, Weiss, Werkade. J. Am. Chem. Soc. 102, (1980) 2361.
- 17) Catalán, de Paz y Yañez, J. Mol. Struct. 107, 257 (1984).
- 18) a Catalán, Mo, Pérez y Yañez, J. Chem. Soc. Perkin II, pag 1409 (1982) .  
b Catalán, Mo, Pérez y Yañez, J. Mol. Struct. (Theochem) 107,263 (1984).
- 19) Scrocco y Tomasi, Top. Curr. Chem. 42, 95 (1973).
- 20) a Catalán y Yañez, J. Am. Chem. Soc. 100, 1398 (1978).  
b Gribov, Savin, Reichstat, Orlov, J. Mol. Struct. (Theochem) 88, 171 (1982).

- 21) a Catalán y Yañez. J. Chem. Soc. Perkin II, 741 (1979).  
 b Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct. (Theochem) 107, 267 (1984).  
 c Catalán, Mo, Pérez y Yañez. Tetrahedron, 39, 2851 (1983).  
 d Catalán, Pérez y Yañez. Tetrahedron, 38, 3693 (1982).
- 22) Hehre, Mc Iver, Pople y Schlewer. J. Am. Chem. Soc. 96, 7196 (1974).
- 23) Topsom. Acc. Chem. Res. 16, 292 (1983).
- 24) a Osapay y Naray-Szabo. J. Mol. Struct. (Theochem) 92, 57, (1983).  
 b Reynolds, Modro y Mezey. J. Chem. Soc. Perkin II, 1066 (1977).  
 c Yoder y Yoder. J. Am. Chem. Soc. 102, 1245 (1980).
- 25) Topsom. J. Am. Chem. Soc. 39, 103 (1981).
- 26) Domenicano, Vaciano y Coulson. Acta Crystallogr. B, 31, 221 (1975).
- 27) Catalán, Pérez y Elguero. Heterocycles 20, 1717 (1983).
- 28) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct. (Theochem), 94, 143, (1983).
- 29) Catalán y Yañez. J. Am. Chem. Soc. 100, 1392 (1978).
- 30) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct. (Theochem).
- 31) Catalán y Elguero. J. Chem. Soc. Perkin II, 1869 (1983).
- 32) Brown y Tse. J. Am. Chem. Soc. 102 (1980), 5222.
- 33) a Sundberg. "The Chemistry of indoles". Academic Press. - New York (1970).  
 b Aasen, Kinland, Alquist, Enzell. Acta Chem. Scand. 35 1382 (1971).
- 34) Najarajan y Ayva. J. Sci. Ind. Res. 41, 232 (1982).
- 35) Nair y Najarajan. "Progress in Drug Research". E. Jucker Ed. (1984).
- 36) Cayler, Albrand, Roberts, Piper y Burgen. Biochemistry, 18 (1979), 3886.
- 37) Saperstein, Rein, Poe, Leahy. J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 4296.

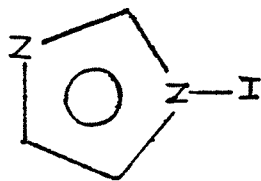
- 38) Morrison y Boyd, Química Orgánica. Fondo Educativo Inter  
- americano. ( 1976 ).
- 39) Catalán, Mo, Pérez, Yañez, Amat-Gueri. Nouveau J.  
Chim. 8, 87 (1984).
- 40) Fossey, Loupy, Stzelecka. 37,1935 (1981).
- 42) Beauchamp, Staley, J. Am. Chem. Soc. 96, 6252 (1974).
- 43) Mo y Yañez. Theor. Chim. Act. 47 (1978), 263.



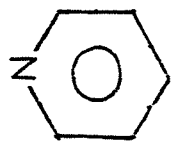




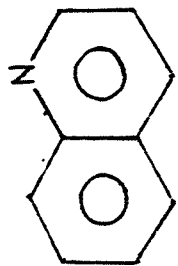
pirazol



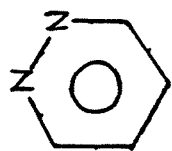
imidazol



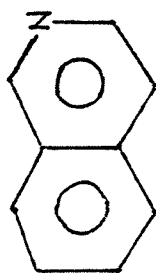
piridina



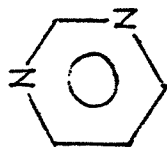
quinolina



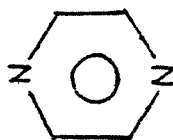
piridazina



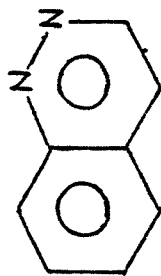
isoquinolina



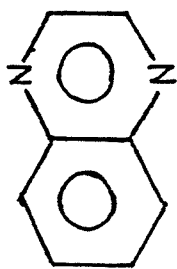
pirimidina



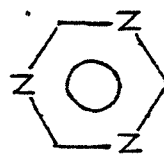
pirazina



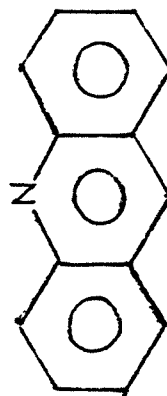
cinnolina



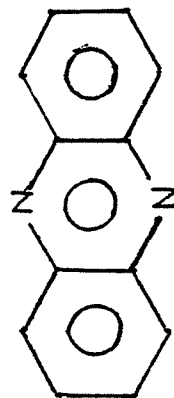
quinoxalina



s-triazina



acridina



fenacina

## Metodología general y bases atómicas utilizadas

El método empleado para el cálculo teórico de las energías y otras propiedades moleculares se encuadra en la metodología SCF, usando una función de onda aproximada monodeterminantal formada por el producto antisimetrizado de orbitales moleculares (SCF-MO), que vienen dadas a su vez como el producto de una parte espacial por una parte de spin.

Si además se restringe el conjunto de base a que el conjunto de funciones espaciales de los orbitales de spin  $\alpha$  sea igual al conjunto de funciones espaciales correspondientes a los orbitales de spin  $\beta$  obtendremos el método Hartree-Fock restringido (RHF). En caso contrario el método recibe el nombre de UHF (no restringido).

Todas las moléculas bajo estudio en esta tesis son de capa cerrada con un número par de electrones (igual número de electrones en orbital  $\alpha$  que  $\beta$ ) y por ello el único método a emplear será el RHF.

La parte espacial del orbital molecular se expande como combinación lineal de orbitales atómicos (LCAO).

$$\phi_n = \sum_i^m c_{in} \psi_i$$

(I)

Es decir el método a emplear será el SCF-LCAO-MO-RHF (I) y la función de onda total vendrá dada por:

$$\Psi = \|\phi_1 \bar{\phi}_1 \dots \phi_n \bar{\phi}_n\|$$

La energía se calculará minimizando  $E = \frac{\langle \Psi | H | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle}$

con respecto a los parámetros variables  $c_{in}$  de la ecuación (I) lo que conduce a las bien conocidas ecuaciones de Roothan, (39).

Las funciones  $\psi_i$ , u orbitales atómicos, son funciones centradas usualmente en los átomos. Uno de los tipos más empleados son las orbitales de tipo Slater (STO).

Si dichos orbitales corresponden a aquellos que están ocupados o parcialmente ocupados en el estado fundamental atómico, la base se denomina mínima.

El empleo de estas funciones de base presenta determinadas dificultades, especialmente en lo que, respecta al cálculo de integrales bielectrónicas tricéntricas y tetracéntricas, por lo que en un cálculo molecular es corriente reemplazar las funciones STO radiales por una combinación lineal de funciones gaussianas obtenidas mediante ajuste por mínimos cuadrados a los correspondientes STOS. El factor angular sigue siendo un armónico esférico y se suele emplear su forma real en los orbitales de tipo gaussiano (GTO) para moléculas poliatómicas.

De este modo un orbital de Slater  $\psi$  se puede reemplazar por una combinación lineal de K gaussianas contraídas:

$$\psi_{\mu}'(\xi, \bar{r}) = \xi^{3/2} \cdot \psi_{\mu}'(1, \xi \bar{r})$$

$$\text{donde } \psi_{ns}'(1, \bar{r}) = \sum_1^K d_{ns,k} g_{4s}(\alpha_{nk}, \bar{r}) \quad (2)$$

$$\psi_{np}'(1, \bar{r}) = \sum_1^K d_{np,k} g_{2p}(\alpha_{nk}, \bar{r}) \quad (3)$$

$$(4)$$

y donde  $g_{1s}$  y  $g_{2p}$  son gaussianas cartesianas normalizadas.

$$g_{4s}(\alpha, \bar{r}) = \left(\frac{2\alpha}{\pi}\right)^{3/4} \exp(-\alpha r^2) \quad (5)$$

$$g_{2p}(\alpha, \bar{r}) = \left(\frac{128\alpha^5}{\pi^3}\right)^{1/4} (X, Y, Z) \exp(-\alpha r^2) \quad (6)$$

$\alpha$  y  $\alpha'$  son las constantes a determinar por mínimos cuadrados. El correspondiente conjunto de base mínima así obtenido se denomina STO-KG. Nosotros emplearemos la base STO-3G (2) ampliamente utilizada en la bibliografía y que por su tamaño permite su aplicación en cálculos "ab initio" a moléculas de tamaño de las que nos interesan.

Una posterior flexibilización de la base consiste en el desdoblamiento de cada orbital de la base mínima en dos, un contraído y otro mas difuso, capaz de permitir una mejor descripción de las zonas físicamente alejadas del núcleo sobre el que dichas bases se centran.

La base así definida se denomina base doble Z. Como los efectos de distorsión de carga en un átomo, al formar parte de una molécula, se producen esencialmente en la capa de valencia Pople et al (3) propusieron una alternativa intermedia conocida como "split-valence", ya que en dicha base solo se desdoblan los orbitales de valencia y no las capas internas. Esta base tiene practicamente la flexibilidad de la DZ, pero precisa menor tiempo de cálculo.



Las bases "split-valence" más utilizadas son la 4-31G (que emplea 4 gaussianas para describir los orbitales internos y cada orbital de valencia está desdoblado y representado por la contracción de 3 gaussianas para el orbital contraído y 1 para el difuso) y la 6-31G que difiere de la anterior en que emplea 6 gaussianas para describir cada orbital de la capa interna. Estas bases, a diferencia del tipo STO-KG, se obtienen mediante minimización del funcional de la energía. Más recientemente se han desarrollado bases "split-valence" donde se reduce el número de gaussianas primitivas necesarias para la descripción de la capa de valencia, tales como la base 4-21G (41) y otra donde además se reduce también el número de las utilizadas en la descripción de la capa interna, como la 3-21G (40). Ambos son intentos encaminados a introducir cierta economía de cálculo sin perder totalmente la flexibilidad de una base "split-valence".

Una posterior extensión de la base implica normalmente el empleo de funciones de polarización (funciones de base con mayores números cuánticos angulares que los de las bases mínima o doble Z, es decir funciones: tipo P en el H y D en O, C y N, (4)). No obstante su alto costo en tiempo de cálculo les hacen prohibitivas, prácticamente, para el estudio de las moléculas que se incluyen en esta memoria.

Existe una alternativa más económica, que consiste en la inclusión, partiendo de una base de calidad doble zeta, de funciones de enlace (5a, 5c) o de anillo (5b) (es decir funciones de base tipo S y P centradas no sobre los núcleos sino en la región del enlace o en el interior del anillo, respectivamente). Desgraciadamente, aún esta posibilidad resulta excesivamente gravosa para el estudio de moléculas con un elevado número de átomos y enlaces, como las que nos ocupan. Por otra parte (y afortunadamente) como se discutirá más adelante, la inclusión de bases de polarización no resulta esencial para la descripción de los procesos que son objeto de estudio en este trabajo, puesto que estaremos siempre interesados en valores relativos.

Como se discutirá en apartados posteriores los cálculos de esta memoria se harán, por consiguiente, a dos niveles, en cuanto a la base de cálculo, es decir a nivel de base mínima y en casos específicos a nivel de base "split-valence" 4-31G y 6-31G.

#### Métodos de optimización de la geometría

-----

La dependencia de la energía puesta en juego en los procesos de transferencia protónica con respecto a la geometría molecular es presumiblemente importante, ya que en la mayoría de los casos el centro básico cambia de hibridación al cambiar su coordinación, lo que conlleva cambios estructurales nada despreciables (véase la discusión hecha a este respecto en la introducción). Ello exige, por consiguiente, el empleo casi ineludible de estructuras convenientemente optimizadas mediante métodos que nos permitan obtener las coordenadas moleculares correspondientes al mínimo en la superficie energética, a fin de poder comparar con cierta fiabilidad resultados dentro de una familia de moléculas.

Las moléculas bajo estudio en esta tesis pueden subdividirse en dos grupos:

- a) Moléculas que por su tamaño existen métodos de optimización "semiempíricos".
- b) Moléculas que permiten una optimización a nivel "ab initio".

En el caso a y dentro del marco SCF-LCAO-MO emplearemos el método INDO (1c) sobradamente conocido, que se basa en el tratamiento de solo los electrones de valencia y emplea orbitales de Slater. Hace uso además de la aproximación de solapamiento diferencial nulo (ZDO), y desprecia las integrales de solapamiento, aproximando las integrales del hamiltoniano de core mediante datos empíricos como potenciales de ionización y afinidades electrónicas y tomando otras como parámetros ajustables. Sin embargo no se desprecia el solapamiento diferencial entre las O.A. del mismo átomo en las integrales de repulsión electrónica de un centro, aunque sí en las integrales de repulsión electrónica de dos centros.

Este método no da buenos calores de formación, potenciales de ionización o afinidades electrónicas, pero sí proporciona correctas constantes de acoplamiento hiperfino, densidades de spin y geometrías moleculares (que es lo que nos interesa) para las moléculas para las que fue construida su parametrización: Hidrocarburos, radicales libres y compuestos que contengan heteroátomos(O, N, F).

En la bibliografía (6) puede comprobarse que este método conduce a geometrías y valores de la energía de protonación relativas muy próximas a las experimentales para moléculas aromáticas con Heteroátomos similares a las que estudiaremos en esta memoria.

El método de optimización por gradiente de geometrías INDO empleado es el método de Rinaldi y Rivail (7) bastante rápido y ampliamente probado en este laboratorio. El criterio de convergencia fue cambios menores de  $\pm 0.0007$  Å en las longitudes de enlace,

de  $\pm 0.02$  grados en los ángulos y de  $\pm 10^{-7}$  U.A. en la energía.

Debe tenerse en cuenta, no obstante, que el método INDO sobreestima sistemáticamente las longitudes de enlace C-H, N-H, y O-H. Consecuentemente y a fin de evitar esta limitación emplearemos el siguiente modelo de geometría que ha demostrado anteriormente su racionalidad y buenos resultados (8):

Partiendo de la geometría optimizada INDO se han reescalado únicamente las distancias C-H. El factor de escala de las distancias C-H es 0.974 obtenido como la relación entre la longitud experimental del enlace C-H en el naftaleno (9a) y el valor INDO totalmente optimizado. El factor de escala del enlace N-H (0.935) es la relación entre el enlace N-H experimental en el pirrol (9b) y el valor INDO totalmente optimizado. El factor de escala del enlace O-H (0.924) se obtuvo como la relación entre el enlace experimental O-H en la molécula de fenol (9 c) y su correspondiente valor optimizado INDO.

Las geometrías obtenidas con este modelo serán las utilizadas posteriormente en cálculos "ab initio". Para mayor confirmación de la bondad de este método remitiremos la referencia (8).

En el caso (b) (moléculas que permiten optimización "ab initio") emplearemos el método SCF-LCAO-MO-RHF al nivel STO-3G (2). Esta base aunque no posee suficiente flexibilidad para la descripción de determinadas propiedades moleculares, si produce buenos resultados en moléculas de tipo similar a aquellos objeto de nuestro estudio. Además, el tamaño de estas moléculas imposibilita en la práctica la optimización geométrica con bases mayores. En general esta base conduce a una sobrestimación sistemática de 0.03Å en longitudes de enlace y una subestimación del orden de 4 grados en los ángulos de las estructuras moleculares (10), pero dada la sistemática de esta tendencia y el hecho de que en el análisis de los resultados solo estamos interesados en valores relativos, es de prever que estas limitaciones de las estructuras optimizadas al nivel STO-3G tengan una incidencia mínima en la precisión de los resultados y por consiguiente no afectan a nuestras conclusiones.

El método de optimización por gradiente de geometrías empleado ha sido el método de Murtaugh-Sargent (11), que describiremos brevemente.

La energía electrónica de un sistema molecular es función no lineal de las coordenadas nucleares del sistema. Esta energía puede minimizarse por métodos iterativos partiendo de un punto inicial  $\bar{q}_0$  del espacio n-dimensional en el que está definida la función E que describe la energía del sistema, y generando puntos  $\bar{q}_n$ ,  $n=1,2,\dots$  tales que :

$$E(\bar{q}_{n+1}) < E(\bar{q}_n)$$

El proceso iterativo converge cuando

$$E(\bar{q}_{n-1}) - E(\bar{q}_n) < \epsilon,$$

desde  $\epsilon$  es un número suficientemente pequeño fijado "a priori" como criterio de convergencia. Los puntos  $\bar{q}_n$  son generados en la dirección del gradiente y por tanto requieren el cálculo de las primeras derivadas parciales de  $E$  respecto a los parámetros a optimizar, que en nuestro caso son las coordenadas internas del sistema molecular (los métodos de este tipo se denominan de métrica variable). Tienen cierta rapidez en la convergencia, pero son sensibles al punto  $\bar{q}_0$  de partida.

La generación de punto se hace mediante la fórmula de recurrencia

$$\bar{q}_{n+1} = \bar{q}_n - \alpha \cdot A \cdot \bar{s} \quad (7)$$

$A$  es una matriz que describe la métrica local de la superficie  $F(\bar{q})$  en el punto  $\bar{q}_n$  (de aquí el nombre métrica variable).

$\bar{s}_n$  es el vector gradiente calculado en el punto  $\bar{q}_n$

$\alpha$  es una constante escogida (como veremos) para asegurar la convergencia. Es, por tanto, un factor de escala.

Fisicamente  $-\alpha \cdot A$  es la matriz de constantes de fuerza armónicas en coordenadas internas (35) y la energía podría escribirse como

$$E = E_0 - \bar{\varphi}^+ \cdot \bar{q} + \frac{1}{2} \bar{q}^+ (-\alpha \cdot A) \bar{q} \quad (8)$$

donde  $\bar{\varphi}$  es el vector columnar de fuerzas.

$\bar{q}$  es el vector columna de las coordenadas internas.

El problema estriba en calcular  $A^n$ . Si hacemos la matriz  $A^n$  igual al hessiano calculado en  $\bar{q}_n$  esto supondría un elevado tiempo de cálculo. Por ello se construye  $A^n$  partiendo de una matriz definida positiva, (que será la matriz unidad  $A^0 = 1$ ) y se construye  $A^n$  en cada iteración mediante la fórmula de recurrencia:

$$A^n = A^{n-1} + Z^n Z^{n+} / C$$

$$\text{donde } Z^n = -A^{n-1} [s - (1 - \alpha) s] \quad ]$$

$Z^{n+}$  = transpuesta de  $Z^n$

$$y \quad C^n = (q^n - q^{n-1})^+ \cdot Z^n$$

Esta formula evita la realizaci3n de minimizaciones lineales por lo que este m3todo es de gran r3pidez. En cada iteraci3n debe comprobarse que  $A^n$  sea una matriz definida positiva, lo cual es el caso normal, excepto para malisimas geometrias iniciales. El m3todo es convergente cuadraticamente para un  $\alpha^n$  arbitrario. Normalmente se toma  $\alpha^n = 1$  a menos que la energa aumente en cada iteraci3n en cuyo caso el valor de  $\alpha^n$  se reduce a la mitad y el proceso continua hasta lograr que la energa disminuya.

Este m3todo conserva la simetria molecular, es decir cada punto  $q^{n+1}$  generado se transforma con la representaci3n totalmente sim3trica del grupo puntual de  $q$ . La ventaja de esta propiedad es que las geometrias de equilibrio de una simetria dada pueden encontrarse facilmente especificando una geometria inicial con esa simetria, reduci3ndose asi el n3mero de grados de libertad usando coordenadas adaptadas a la simetria. Desgraciadamente, en un n3mero elevadísimo de casos no hay simetria en el sistema y tal ahorro no se produce.

Para evaluar un componente del gradiente de una funci3n mono-determinantal LCAO necesitamos la derivada de la funci3n de energa potencial respecto a las coordenadas internas moleculares:

$$\frac{\partial E}{\partial q^\alpha} = \sum_i^{N/2} C_i^+ \left[ 2 \frac{\partial H}{\partial q^\alpha} + G^{i\alpha} - 2 \epsilon_i \frac{\partial S}{\partial q^\alpha} \right] C_i + \sum_k^N \sum_{l>k} Z^k Z^l \frac{\partial}{\partial q^\alpha} \left( \frac{1}{R^{kl}} \right)$$

donde los elementos de matriz  $G^{i\alpha}$  son (12)

$$[G^{i\alpha}]_{\mu\nu} = \sum_\lambda^m \sum_\sigma^m \sum_j^{N/2} C_{\lambda j} C_{\sigma j}^* \frac{\partial}{\partial q^\alpha} \left[ 2 (\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu) \right] \quad (13)$$

$C_i$  es el vector columna de los coeficientes de la expresi3n LCAO del orbital tal molecular  $i$  con energa  $\epsilon_i$

$n$  es el n3mero de electrones

$m$  es el n3mero de funciones at3micas de base.

$H$  es la matriz de la parte mono-electr3nica del hamiltoniano sobre orbitales at3micas.

$S$  es la matriz de solapamiento

$(\mu\nu|\lambda\sigma)$  es la integral bielectr3nica sobre orbitales at3micos

$Z^k$  es la carga del n3cleo  $K$ .

$R^{kl}$  es la distancia entre los 3tomos  $K$  y  $l$ .

Las derivadas de las integrales atómicas pueden expresarse sin dificultad en función de las funciones gaussianas de la base.

Para las moléculas bajo estudio en esta memoria el método de Murtaugh y Sarsent proporciona resultados más rápidos que otros métodos similares de optimización por gradiente.

El proceso de optimización se da por finalizado cuando las diferencias entre las geometrías del paso penúltimo y el final es menos de  $\pm 0.001$  Å en las distancias de enlace y  $\pm 0.1$  grados en los ángulos, para lo cual las derivadas de la energía respecto a cualquier coordenada nuclear se hacen menores de 0.001 hartree/bohr).

#### Cálculos únicos

Es relativamente frecuente que determinadas propiedades moleculares sean base-dependientes, es decir, que su valor esperado dependa en gran medida del tipo de base atómica utilizado en el correspondiente cálculo de O.M. por lo que en ocasiones es preciso mostrar que ello no es así. Para cubrir este objetivo, en tales circunstancias, hemos realizado cálculos únicos con bases "Split-Valence" 4-31G y 6-31G sobre geometrías obtenidas por métodos semiempíricos INDO reescalados y ab initio STO-3G. Este método ha sido empleado anteriormente (12) (13) y remitimos a posteriores capítulos de esta memoria para la discusión de los resultados obtenidos.

Debe iniciarse, no obstante, que este proceder no constituye una prueba categórica de independencia de los resultados con la base, en caso de que ésta se produzca, puesto que al emplear geometrías no optimizadas al nivel 4-31G y 6-31G, no podemos garantizar que nos encontremos en el mínimo de la correspondiente hipersuperficie.

No obstante la experiencia muestra que, en general, ello constituye un test bastante válido, en el sentido de que si tales cálculos no muestran variaciones substanciales, las realizadas con geometrías optimizadas tampoco las presentarán al menos en lo que respecta a las magnitudes que nos interesan en el presente estudio.

#### Métodos Post-SCF

##### Distribuciones de carga

Debido al hecho notorio de que la mayor parte de las propiedades y del comportamiento químico y físico de las moléculas dependen de la distribución de carga en ellas, es preciso no solo una teoría que provea de la definición física de los elementos que constituyen la molécula (átomos y enlaces), sino además de la distribución de carga en estos elementos moleculares.

El análisis de población electrónico más popular y sencillo es el de Mulliken (14) que emplearemos con profusión a lo largo de esta tesis.

Pero el método de Mulliken presenta graves fallos debidos al hecho de que postula una equipartición de la población de solapamiento entre dos átomos, lo cual es poco realista ya que en rigor solo será así en el caso especial de que los orbitales atómicos implicados sean idénticos. Además puede ocurrir, dependiendo de los signos y magnitudes de los términos cruzados, que la contribución de un O.M. a la población electrónica de un átomo sea negativa o mayor que dos (sensibilidad a las interacciones interorbitales), resultados no físicos, ya que carecen de sentido tanto que la población (número relativo de partículas) sea negativa, como que sea mayor que dos, puesto que cada orbital podrá estar ocupado, como máximo, por dos electrones uno de spin  $\alpha$  y otro de spin  $\beta$ . Esta limitación del método de Mulliken pone de manifiesto la sensibilidad del método a las interacciones interorbitales, que como se discutirá más adelante, pueden ser decisivas a la hora de establecer posibles correlaciones entre cargas atómicas o cargas orbitales y energías de protonación u otras magnitudes.

Por último el análisis de población de Mulliken es extremadamente dependiente de la base de OA empleada en el cálculo de la función de onda molecular.

Por todo ello en aquellos casos donde tales limitaciones pueden ser condicionantes será preciso emplear un análisis de población más fiable y para ello emplearemos la técnica desarrollada por Yáñez, Stewart y Pople (YSP) (15).

Esta técnica de partición electrónica se basa en esencia en la proyección de la función de densidad electrónica molecular:

$$\rho(r) = \psi^*(r) \cdot \psi(r)$$

en componentes atómicos esféricos. Ello se logra mediante el ajuste por mínimos cuadrados a la función de distribución electrónica exacta, de una función aproximada, obtenida como combinación lineal de funciones gaussianas esféricas centradas en cada átomo.

$$\rho'(r) = \sum_j p_j s_j^3 \Omega_j (s_j \cdot |r - R_j|) \quad (I).$$

donde  $S_j$  es un factor de escala que asegura la adecuada expansión o contracción de las correspondientes funciones esféricas de densidad (DBF)  $\Omega_j$  que son funciones gaussianas contraídas:

$$\Omega_j(r) = \sum_k d_{jk} g_k(r, r_j)$$

(II).

donde

$$g(r, r_j) = \left(\gamma/\pi\right)^{3/2} \cdot \exp\left(-\gamma(r-r_j)^2\right)$$

(III).

Los coeficientes de la expansión,  $P_j$ , se determinan resolviendo por el método de multiplicadores de Lagrange las ecuaciones resultantes de imponer la condición de que:

$$\int_{\text{Todo el espacio}} |\rho(r) - \rho'(r)|^2 d\tau$$

(IV).

sea mínimo, con la restricción de que:

$$\sum P_j = \text{número total de electrones} = n$$

(V).

lo que confiere automáticamente a dichos coeficientes el carácter de una población electrónica. La ecuación (IV) se puede reescribir como:

$$\epsilon' = \epsilon - \int \rho^2 d\tau = -2 \int \rho \rho' d\tau + \int \rho'^2 d\tau$$

(VI).

Si a su vez  $\rho(r)$  se expresa en términos de las funciones de base  $\phi_\mu$  y  $\phi_\nu$  y de la matriz de densidad electrónica  $P_{\mu\nu}$  como:

$$\rho(r) = \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \phi_\mu \phi_\nu$$

(VII).

la ecuación (VI) toma la forma:

$$\epsilon' = -2 \sum_j w_j P_j + \sum_{j,k} V_{jk} P_j P_k$$

(VIII).

donde:

$$w_j = \sum_k d_{jk} \left(\gamma_k/\pi\right)^{3/2} \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \int \phi_\mu \phi_\nu \cdot \exp\left[-\gamma_k(r-r_j)^2\right] d\tau$$

(IX)

$$V_{jk} = \int \Omega_j \Omega_k d\tau = \sum_{\ell, m} d_{j\ell} d_{km} \left[ \frac{\gamma_m \gamma_\ell}{(\gamma_m + \gamma_\ell)} \right]^{3/2} \exp\left[ -\frac{\gamma_\ell \gamma_m}{\gamma_\ell + \gamma_m} (R_j - R_k)^2 \right]$$

(X).



Usando la restricción impuesta por la ecuación (V) y el método de multiplicadores de Lagrange se llega a la expresión final:

$$\bar{P} = \bar{V}^{-1} \cdot \bar{W} + (\bar{i}^t \cdot \bar{V}^{-1} \cdot \bar{i})^{-1} \cdot (n - \bar{i}^t \cdot \bar{V}^{-1} \cdot \bar{W}) \cdot \bar{V}^{-1} \cdot \bar{i}$$

(XI)

donde

$\bar{P}$ ,  $\bar{W}$  son los vectores  $P_j$ ,  $W_j$

$\bar{V}$  es la matriz  $V_{jk}$

$\bar{i}$   $\bar{i}^t$  son los vectores unidad

Para un conjunto de gaussianas de exponentes  $\gamma_j$  las poblaciones individuales se obtienen resolviendo la ecuación (XI). Hay una solución única bajo la condición

de que  $\bar{V}$  no sea singular. Es evidente, por tanto, que esta solución es un residual  $\in (\gamma_j)$ , que debe ser minimizado, con respecto a todos los  $\gamma_j$ , mediante un procedimiento de optimización adecuado como el desarrollado por Fletcher y Powell (16).

El hecho de que la función de distribución  $\rho(r)$  sea muy poco sensible a la base O.A. utilizada garantiza la independencia de este análisis de población respecto a la base de cálculo.

También se ha comprobado de este análisis YSP reproduce adecuadamente los efectos inductivos de los sustituyentes (17).

Sin embargo el método de Mulliken no reproduce correctamente el efecto de sustituyentes alquilo (36) en la distribución de carga. Además Stuchbury et al (37) han mostrado usando el criterio de la superficie de flujo cero de Bader (38) que el reemplazamiento de un átomo de hidrógeno por un grupo metilo en una molécula cargada, va acompañado por una dispersión de la carga sobre los hidrógenos del grupo metilo los cuales no están bien reproducidos por el análisis de población de Mulliken. Es obvio que este efecto puede ser importante en procesos de protonación es es adecuadamente reproducido por la técnica YSP.

#### Cálculo de cargas locales

Como indicamos en la introducción se ha prestado gran atención a la relación existente entre cambios en la energía inducidos por los sustituyentes y la carga. También se ha encontrado que el cambio en la carga del centro de que sufre la protonación y la energía calculada (o medida) del correspondiente equilibrio de transferencia protónica solo poseen una grosera correlación que imposibilita su uso práctico (18) (22) (19 a).

Sin embargo se han encontrado correlaciones lineales entre las afinidades protónicas en fase gas y:

- 1) La población electrónica del átomo de hidrogeno unido al centro basico (18)
- 2) La energia del par solitario del nitrógeno. (19)
- 3) El valor en el minimo del correspondiente potencial electrostático molecular (20).

A todos estos hechos se une la conclusión de Fossey (21) de que la basicidad de las aminopiridinas revela una localización en el par solitario del nitrógeno.

Esto nos hace sospechar que existen algunas características del orbital de par solitario del centro basico que deben estar relacionadas con la basicidad intrínseca del correspondiente compuesto.

Desafortunadamente la carga total del centro basico no es un indice adecuado para representar esta característica puesto que dicha carga viene afectada, de una manera compleja, por interacciones con los orbitales centrados en otros átomos de la molecula. Estas interacciones enmascaran de alguna manera los cambios inducidos por el sustituyente en la carga neta.

Por lo expuesto más arriba, podríamos esperar que existiese una correlación entre la densidad electrónica localizada en el par solitario con la afinidad protónica como medida de la basicidad intrínseca de la molecula. Tal correlación debería ser, además, única para una larga serie de compuestos como pirazoles e imidazoles, o piridinas y diazinas, que presentan como centros básicos nitrógenos de tipo piridinico, lo que supone que en el proceso de protonación está involucrado un par solitario tipo  $\sigma$  que debe presentar características basicamente coincidentes en todos los compuestos.

Nuestro problema es ahora evaluar esta densidad electrónica o 'carga del par solitario' directamente involucrado en la formación del correspondiente catión en el proceso de protonación.

Una evolución cuantitativa de esta carga supondría la integración de la función de distribución electrónica correspondiente, extendida a la región del espacio asignada a dicho par. Ello supone dos limitaciones drásticas que lo hacen completamente inviable. En primer lugar en un sistema poliatómico en general, dicha integración se ha de hacer numéricamente lo que resulta altamente costoso y de hecho tal técnica solo se ha aplicado para la determinación de cargas atómicas en sistemas moleculares muy sencillos (23). La segunda limitación estriba en la dificultad de definir la región del espacio ocupada por el par, lo que afecta obviamente a la definición de los límites de integración. De ambas, sin duda, la primera es la limitación mas severa.

Otras alternativas como la evaluación de la carga contenida en una esfera situada en la zona del par tropieza con una dificultad análoga a la segunda expuesta antes: la falta de criterios 'a priori' para establecer el radio de la esfera que define la zona de integración.

Nosotros propoñdremos, pues, un método menos cuantitativo que el primero pero más económico y fácil y que no adolece de las limitaciones del segundo. Dicho método puede considerarse de alguna manera equivalente a proyectar la distribución electrónica en un nuevo componente (una función del par solitario) que debido a su localización en la región físicamente ocupada por el par solitario del nitrógeno, nos dará información de la densidad electrónica encontrada en esta región.

Se trata pues, en esencia, de incorporar a la base de cálculo una función o conjunto de funciones, adecuadamente elegidas y centradas no sobre el núcleo atómico, como es habitual, sino sobre un punto del espacio ocupado físicamente por el correspondiente par solitario.

La adecuación de la función o funciones, dependerá esencialmente de dos tipos de parámetros: sus exponentes y su posición.

En principio hemos escogido como función de par solitario (LPF) funciones análogas a las empleadas en cálculos 'ab initio' como funciones de polarización (5a), es decir funciones formadas por un orbital gaussiano tipo S y tres P (x, y, z) con idénticas exponentes y centradas en el mismo punto del espacio.

La restricción de que las cuatro funciones gaussianas primitivas tengan el mismo exponente es fácilmente justificable, esencialmente por cuestiones de economía. En primer lugar ello supone que a la hora de optimizar los exponentes de estas funciones adicionales, solo es necesario optimizar uno en lugar de dos. En segundo lugar a la hora de evaluar las integrales, el hecho de que las cuatro funciones tengan estructura de capa agiliza notoriamente el cálculo. Por otra parte, la pérdida de flexibilidad que supone la antedicha restricción es poco importante a nuestros efectos, ya que en general los valores óptimos de los exponentes suelen ser parecidos y además nuestra función no está llamada a mejorar la energía calculada para el sistema, sino exclusivamente a permitirnos estimar la carga electrónica a ella asociada.

A la hora de optimizar la posición también hemos impuesto una restricción de partida. Esta base (que será añadida a la base mínima STO-3G) está localizada en la línea que une el centro básico (el nitrógeno del anillo) con el centroide de carga del correspondiente orbital localizado de par solitario.

Creemos que tal limitación es, a su vez, lógica. En efecto el par solitario tipo  $\sigma$  sobre el que se centra la función del par, tiene un marcado carácter direccional que viene definido precisamente por la línea que une el núcleo atómico y el centro de gravedad de la correspondiente distribución electrónica o centroide de carga; parece pues lógico que 'a priori' la posición óptima de la LPF se encuentre en algún punto de esta línea.

Ello supone que como paso previo a la definición de la LPF es preciso llevar a cabo un cálculo de localización de orbitales, que tal y como se indicará más adelante en este capítulo, se efectuará mediante el formalismo de BOYS (30), a fin de determinar la posición del centroide de carga del par solitario en cuestión.

Con estas premisas su posición a lo largo de este eje y su exponente han sido optimizadas simultáneamente (24)(25) de un modo aproximado siguiendo el criterio de optimización no solo de la energía, sino de carga neta (que requiere sea máxima) asociada a dicha función.

La optimización se realizó en las moléculas de Pirazol, 4F-Pirazol y 5F-Pirazol sobre geometrias INDO reescaladas y calculando la carga de la LPF mediante el análisis de población de MULLIKEN. Encontramos que tanto la posición como el exponente no son sensibles al tipo y posición del sustituyente en una fórmula de compuestos.

El exponente ( $\alpha=0.10$ ) y la posición (0.85 Å alejada del átomo de nitrógeno) se han tomado constantes para todas las moléculas bajo estudio.

Hemos repetido los cálculos para cada molécula bajo estudio con la base STO-3G+LPF para obtener la población asociada a la función de par solitario del N.

El cálculo SCF fue realizado con la versión modificada del programa GAUSSIAN-70 descrito en la memoria de licenciatura del autor que permite la inclusión de funciones gaussianas en cualquier punto del espacio (funciones de enlace, funciones de par solitario, etc). La convergencia se obtuvo de un modo tan rápido como con la base STO-3G.

El análisis de población se realizó mediante el método de Mulliken modificando para ello ligeramente las subrutinas correspondientes como se describe en la memoria de licenciatura del autor (29 a).

También se efectuaron este tipo de cálculos con LPF con el programa GAUSSIAN-80.

La no patología y buen comportamiento de la base STO-3G+LPF será discutida en los resultados de esta memoria.

Claramente y debido a la poca flexibilidad de la base STO-3G, la cantidad de carga asociada a la función adicional de par solitario, no debe considerarse como un valor absoluto de la carga del par solitario sino que refleja en términos relativos la variación de carga que está localizada en una área cercana al centro básico.

Como se discutirá más adelante en la sección dedicada a resultados, será necesario recurrir a la determinación de esta carga local en el marco de formalismos que no adolezcan de las limitaciones inherentes al método Mulliken. Tal y como se indicó previamente, el análisis de población YSP constituye una técnica de partición muy conveniente por su poca sensibilidad a la base de cálculo y porque, como veremos, permite obviar interacciones orbitales que limitan la aplicabilidad del método de Mulliken.

La evaluación de la carga del par solitario en el formalismo YSP supone proyectar la densidad electrónica en componentes esféricas centradas fuera de los núcleos (en este caso concreto en una zona del espacio coincidente con el par solitario). Ello supone, que en el nuevo formalismo habrá dos tipos de funciones de densidad, aquellas centradas sobre los núcleos (las estándar) y otras en el punto del espacio que deseemos: enlaces, o en nuestro caso la región del par solitario, de modo que ahora  $\rho'(r)$  vendría dada por el desarrollo:

$$\rho'(F) = P_{LPF} \cdot S_{LPF}^3 \Omega_{LPF} + \sum_{\lambda}^{capas} P_{\lambda} S_{\lambda}^3 \Omega_{\lambda} \quad (XII)$$

PLPF es la población en la región del par solitario. El factor SLPF se toma inicialmente 1.

Una vez definida la nueva  $\rho'(\vec{r})$  es preciso determinar las características de la función  $\Omega_{LPF}$ . Esta función de base de densidad estará formada por una única función gaussiana esférica:

$$\Omega_{LPF} = \left(\frac{\gamma_{LPF}}{\pi}\right)^{3/2} \exp\left[-\gamma_{LPF} (\vec{r} - R_{LPF})^2\right] \quad (XIII)$$

Es decir, a diferencia de las funciones de densidad estándar que describen las capas internas y valencia de los respectivos átomos, y que son una contracción (Véase Ec (II)) de gaussianas esféricas primitivas, la descripción del par solitario requiere solo una de estas funciones.

Ahora bien, y también a diferencia de lo que ocurre con las funciones de densidad estándar, en  $\Omega_{LPF}$  hay dos

parámetros a determinar:  $\gamma_{LPF}$  (exponente) y  $R_{LPF}$  (vector posición). En el caso de las funciones de densidad estándar este último parámetro está prefijado ya que las correspondientes funciones de densidad de "core" y de capa de valencia se centran en el correspondiente átomo. En el caso de la  $\Omega_{LPF}$ ,  $R_i$  no está fijado "a priori" y es preciso determinar su valor óptimo.

La forma de operar más lógica será proceder a la resolución de la Ec. (XI) para un determinado valor fijo de

$R_j$  y determinar así el valor óptimo de  $\gamma_{LPF}$ . Este proceso

se referiría para diferentes valores de  $R_j$ , buscando entre todas ellas el que conduzca a un mínimo del funcional  $E$ :

Como es factible encontrar varios mínimos relativos en la correspondiente hiper superficie, se elegirá el que lleva asociada la población más realista desde el punto de vista físico.

Aparentemente con la inclusión de la DBF del orbital de par solitario se pierde en parte el concepto de población atómica. Como se verá en capítulos posteriores, la población de la DBF de par solitario proviene de la población del átomo de N correspondiente, que con la nueva distribución tiene ahora una población menor que cuando no se incluye la DBF en la región del par  $\sigma$  del anillo.

Consecuentemente, en rigor, la determinación de  $\gamma_{LPF}$  y  $\Omega_{LPF}$  indicada anteriormente y que se efectúa manteniendo fijos los exponentes de las funciones de densidad estandar ( $\Omega_\lambda$ ), constituye una primera aproximación.

Un tratamiento riguroso del problema supondría determinar los parámetros  $\gamma_{LPF}$  y  $R_{LPF}$ , permitiendo variar los  $\gamma_j$  de las funciones estandar, es decir supondría buscar el valor óptimo de  $\gamma_{LPF}$  y  $R_{LPF}$  reoptimizando los exponente de las funciones de densidad estandar que describen la capa de valencia de los átomos. No obstante, cabe esperar que las variaciones en estas capas de valencia se manifiestan principalmente en las del átomo cuyo par solitario se investiga y son prácticamente despreciables en las de los demás átomos del sistema, por lo que una solución intermedia supondría determinar los valores óptimos de  $\gamma_{LPF}$  y  $R_{LPF}$  reoptimizando simultánea y exclusivamente la función de densidad que describe la capa de valencia del átomo en cuestión.

Dicho en otros términos, para cada valor de  $R_{LPF}$ , será preciso optimizar dos parámetros:  $S_j^{LPF}$  y  $S_j^3$  donde  $S_j^3$  representa el factor de escala que afecta a los exponentes de la función de densidad de la capa de valencia del átomo en cuestión y  $S_j^{LPF}$  el que afecta a la del par solitario, respectivamente.

Debe notarse que la inclusión de QLPP no garantiza que su población electrónica, PLPP, sea una medida absoluta de la carga del par solitario. En efecto, existirá un inevitable solapamiento entre la DBF de par solitario y las DBF centradas en el N que producirá cierta contaminación mutua que afectará a los valores de las poblaciones respectivas. No obstante, esta aparente limitación no invalida la aplicabilidad del nuevo esquema de partición, en el sentido de que siempre será válido el estudio comparativo de las densidades de par solitario en moléculas homólogas.

Ello equivale a admitir que la región típicamente atómica del N es similar en todos los miembros de una familia y en consecuencia la variación de los coeficientes de las funciones de densidad centradas en el N y en la región del par solitario contendrán información válida de las variaciones de la distribución electrónica que ha sufrido la antedicha región debido a la sustitución. Por otra parte y frente a esta pérdida de concreción en la asignación de poblaciones, esta modificación del método YSP nos proporciona una función de densidad aproximada que se asemeja más a la función exacta, como mostraremos posteriormente.

Es un hecho conocido que ciertas propiedades moleculares pueden ser más fácilmente analizadas en función de orbitales moleculares localizadas (28) que en función de orbitales moleculares canónicos. Además permiten visualizar estos de modo más intuitivo.

Existen gran variedad de métodos de localización (2) pero nosotros escogemos el método de Boys (30) por su sencillez y bajo costo en tiempo de cálculo para cálculo s 'ab initio'. Se basa en minimizar el funcional

$$\sum_a^n \langle \phi_a | r_{12}^{-2} | \phi_a \rangle \quad (\text{XIV})$$

donde  $\phi_a$  son las combinaciones lineales ortonormales de los factores espaciales de los  $2N$  spin-orbitales electrónicos ocupados. La definición es válida para orbitales espaciales formados por funciones centradas en los átomos o en cualquier otra región y el cálculo de las OML solo implica conocer sencillas integrales de momento dipolar.

Si se define  $\bar{R}_a = \langle \phi_a | \bar{r}_1 | \phi_a \rangle$  centroide del orbital molecular

localizado, la definición de OML queda de la forma (tras algunas operaciones) que el funcional

$$\sum_a R_a^2 = \sum_a \langle \phi_a | \bar{r}_1 | \phi_a \rangle^2 \quad \text{sea máximo.}$$

El cálculo se realiza mediante una secuencia iterativa de rotaciones  $2 \times 2$  (34) en la base de  $O$ , atómicos y esta descrito con

más detalle en (29 a).



## Evaluación de potenciales electrostáticos moleculares

Las potenciales electrostáticas moleculares tienen gran interés a la hora de predecir la reactividad molecular, sobre todo en reacciones que involucran mecanismos iónicos.

El potencial electrostático puede expresarse como la energía de interacción de la distribución de carga molecular (núcleo y electrones) con una carga de prueba positiva.

Ya hemos visto en la introducción de esta memoria que para evaluar las afinidades protónicas de las moléculas bajo estudio es posible hacerlo mediante la búsqueda del mínimo absoluto en el mapa de potenciales electrostáticos. No es una técnica absoluta, ya que la afinidad protónica y mapas de potenciales calculados de este modo depende fuertemente del conjunto de base usado (33) y son muy sensibles a la geometría molecular (31) utilizada, pero es una herramienta del trabajo, que permite dar una explicación física sencilla a fenómenos de protonación.

La evaluación del potencial electrostático molecular  $\varphi(\vec{r})$  en el punto  $\vec{r}_i$  requiere la evaluación de integrales de la forma:

$$\varphi(\vec{r}_i) = \int \rho(\vec{r}) |\vec{r}_i - \vec{r}|^{-1} d\tau \quad (\text{XV})$$

donde  $\rho(\vec{r})$  es la función de densidad a primer orden.

Hay muchos modos de evaluar estas integrales. Podían considerarse como un caso particular de las integrales de potencial nuclear de cualquier cálculo típico SCF.

Srebreennik et al (32) han propuesto un método analítico para el cálculo de estos potenciales para funciones gaussianas, mediante solución de la ecuación de Poisson

$$\nabla^2 \varphi(\vec{r}) = -4\pi \rho(\vec{r}) \quad (\text{XVI})$$

la cual es válida ya que la función de onda SCF obedece al teorema electrostático del Hellman-Feynman, donde  $\rho(\vec{r})$  es

$$\rho(\vec{r}) = N \int \Psi^*(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3 \dots \vec{r}_N) \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \vec{r}_3 \dots \vec{r}_N) d\vec{r}_2 d\vec{r}_3 d\vec{r}_4 \dots d\vec{r}_N \quad (\text{XVII})$$

La contribución de los núcleos de carga  $Z_a$  al potencial total generado por el sistema se representa por

$$\varphi_{\text{nucleo}}(\vec{r}) = \frac{Z_a}{|\vec{r}_a - \vec{r}|} \quad (\text{XVIII})$$

y el potencial total en el punto  $r_i$  será

$$\varphi(\bar{r}_i) = -\varphi_{el.}(\bar{r}_i) + \sum_a \frac{Z_a}{|\bar{r}_a - \bar{r}_i|} \quad (XIX)$$

con el  $\varphi_{el.}(\bar{r}_i)$  calculado a partir de la ecuación XVI

Usando expresiones LCAO en un conjunto de base discreto es posible descomponer la función total de carga  $\rho(r)$  en contribuciones de productos de funciones de la base, y si empleamos funciones gaussianas, cualquier producto de dos gaussianas es otra gaussiana centrada en un tercer punto y por ello:

$$\rho_a(\bar{r}) = \sum_j A_j(\bar{r}_j) \exp(-\alpha_j r_j^2) \quad , \quad \bar{r}_j = |\bar{r}_a - \bar{r}| \quad (XX)$$

y el potencial definido por (XVI) puede ser calculado por el principio de superposición como suma de contribuciones de cada gaussiana.

Este método es independiente de la aproximación específica LCAO usado para el cálculo de la función de distribución de carga, y el cálculo del potencial y sus derivadas se realizan por un algoritmo rápido incluso para grandes moléculas. Las expresiones finales en términos de funciones GTO de tipo S, P y D están en (32) y (33) y solo descubrimos los empleados para funciones tipos S y P.

La solución de la Ec.  $\nabla^2 \varphi(r) = -4\pi \rho(r)$  para cualquier función de forma:

$$\rho(r) = c \cdot X_i^n \cdot X_j^m \exp(-\alpha r^2) \quad , \quad (X_i = x, y, z) \quad (XXI)$$

con  $0 \leq n \leq m \leq 1$  (o sea las correspondientes a una distribución de carga obtenida a partir de orbitales de base S y P) puede derivarse de la solución para una función gaussiana de la forma  $\exp(-\alpha \cdot r^2)$ .

$$\nabla^2 \varphi_0 = -4\pi \exp(-\alpha r^2) \quad (XXII)$$

Como hay simetría radial, el laplaciano puede escribirse como:

$$\nabla^2 \varphi_0 = r^{-1} \frac{d^2(r\varphi_0)}{dr^2} = -4\pi \exp(-\alpha r^2) \quad (XXIII)$$

Integrado dos veces obtenemos:

$$\varphi_0(\bar{r}) = \left(\frac{2\pi}{\alpha}\right) \cdot r^{-1} \int_0^r \exp(-\alpha t^2) dt + \frac{C_1}{r} + C_0 \quad (XXIII)$$

imponiendo las condiciones de contorno:

$$\begin{aligned} \varphi_0(\infty) &= 0 \\ \varphi_0(0) &\equiv \left( \int \rho(\vec{r}) |\vec{r} - \vec{r}_i|^{-1} d\vec{r} \text{ para } \vec{r}_i = 0 \right) \end{aligned}$$

obtenemos de la primera  $C_0 = 0$  y de la segunda que también  $C_1 = 0$ .

y por tanto:

$$\varphi_0(\vec{r}) = \left( \frac{2\pi}{\alpha} \right) r^{-1} \int_0^r \exp(-\alpha t^2) dt$$

que se calcula mediante la función error como:

$$\varphi_0(\vec{r}) = \left( \frac{\pi}{\alpha} \right)^{3/2} r^{-1} \operatorname{erf}(\alpha^{1/2} r) \quad (\text{XXV})$$

Esta función para  $r$  grandes se comporta como  $q/r$  donde

$$q = \int \rho d\vec{r} = \left( \frac{\pi}{\alpha} \right)^{3/2}$$

Resolvamos ahora la Ec. (XVI) pero el caso general (XXI). Hay dos algoritmos diferentes para los casos  $i \neq j$  (producto de funciones S y P, o funciones P en diferentes ejes) y  $i = j$  (producto de gaussianas P. en el mismo eje).

Caso  $i \neq j$   
-----

Para una función producto SP, la ecuación (XVI) queda:

$$\nabla^2 \varphi_1 = -4\pi X_i \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{XXVI})$$

Una ecuación equivalente se puede obtener diferenciando la Ecuación (XXII) respecto a  $X_i$

$$\frac{\partial \nabla^2 \varphi_0}{\partial X_i} = -4\pi \frac{\partial [\exp(-\alpha r^2)]}{\partial X_i} \quad (\text{XXVII})$$

Esta Ecuación podría escribirse como:

$$\nabla^2 \left[ -\left( \frac{1}{2\alpha} \right) \frac{\partial \varphi_0}{\partial X_i} \right] = -4\pi X_i \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{XXVIII})$$

El potencial se obtiene como (para  $X_i = x$ )

$$\varphi_1 = -\frac{1}{2\alpha} \frac{\partial \varphi_0}{\partial x} = -\frac{x}{2\alpha r} \frac{\partial \varphi_0}{\partial r} = \frac{\pi x}{\alpha^{3/2} r^2} (-g + \theta) \quad (\text{XXIX})$$

donde las funciones  $g$  y  $f$  están definidas como

$$g = \exp(-\alpha r^2) \quad ; \quad f = r^{-1} \int_0^r \exp(-\alpha t^2) dt$$

El producto  $P_{X_i} \cdot P_{X_j}$  conduce a una ecuación de Poisson de la forma:

$$\nabla^2 \varphi_2 = -4\pi X_i X_j \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{XXX})$$

Derivando nuevamente en la ecuación (XXII) y reordenando terminos obtenemos del mismo modo que antes:

$$\nabla^2 \left[ \left( \frac{1}{4\alpha^2} \right) \frac{\partial^2 \varphi_0}{\partial X_i \partial X_j} \right] = -4\pi X_i X_j \quad (\text{XXXI})$$

El potencial para  $X_i = x$  ,  $X_j = y$  se obtiene como

$$\varphi_2 = \frac{\pi x y}{2 \alpha^3 r^4} [3f - (2\alpha r^2 + 3)g] \quad (\text{XXXII})$$

Caso (2)  $j=i$

En este caso la Ecuación de Poisson es de la forma:

$$\nabla^2 \varphi_3 = -4\pi X_i^2 \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{XXXIII})$$

Derivando la Ecuación (XXIV) se obtiene

$$\nabla^2 \left( \partial \varphi_0 / \partial X_i \right) = -4\pi \exp(-\alpha r^2) - 4\pi (-2\alpha X_i^2) \exp(-\alpha r^2) \quad (\text{XXXIV})$$

La forma final de  $\varphi_3$  es (para  $X_i = x$  )

$$\varphi_3 = \frac{\pi}{2 \alpha^3 r^4} [(3x^2 - r^2 + 2\alpha r^4)f - (3x^2 + 2\alpha r^2 x^2 - r^2)g] \quad (\text{XXXV})$$

Los valores de las constantes de integración  $C_0$  y  $C_1$  obtenidas para  $\varphi_0$  son las mismas que para las demas potenciales  $\varphi_i$  si se someten estos a identicas condiciones de contorno.

Una breve reseña de los programas utilizados así como de las modificaciones introducidas en los mismos se da en el Apéndice.

## Bibliografía Capítulo 2

-----

- 1) a Levine, Química Cuántica, Ed. AC, Madrid 1977  
b Levine, Espectroscopia Molecular Ed. AC, 1980  
c Pople y Beveridge, Approximate Molecular orbital Theory, Mc. Graw- Hill.  
d Landau, Mecánica Cuántica no relativista, Ed. Reverte, Madrid.  
e Pilar, Elementary Quantum Chemistry, Mc. Graw Hill, N. York.
- 2) Hehre, Stewart, Pople, J. Chem. Phys. 51, 2657 (1969)
- 3) a Hehre, Ditchfield, Pople, J. Chem. Phys. 56 2257 (1972)  
b Ditchfield, Hehre, Pople, J. Chem. Phys. 54, 724 (1971)
- 4) a Nesbet, Rev. Mod. Phys. 32, 272 (1960)  
b Hariharan y Pople, Chem. Phys. Lett. 16, 217 (1972)
- 5) a Neisius y Verhaesen Chem. Phys. Lett. 78, 147 (1981)  
b De Paz y Yáñez Theoretica Chimica Acta 64, (1983) pág. 57  
c De Paz y Yáñez, J. Mol Struct. (Theochem), 107 (1984) pág. 59.
- 6) a Catalán y Macías, J. Mol. Struct. (1977) pág. 1869  
b Catalán y Elsuero, J. Chem. Soc. Perkin Trans II (1983) pág. 1869.  
c P. Pérez, Tesis, UAM (Madrid) 1981.
- 7) Rinaldi y Rivail, Comptes Rendues Acad. Sci. Ser. C. (1972) 274 pág. 1664

- 8) a Catalán, Pérez y Yañez Tetrahedron 38, pag. 3693 (1982)  
b Catalán, Mo, Pérez y Yañez. Tetrahedron 39, 2851 (1983)  
c Catalán, Mo, Pérez y Yañez al. J. Mol. Struct. (THEOCHEM), 94 143 (1983).  
d Catalán, Mo, Pérez, Yañez, Amat-Guerri. Nouveau Journal de Chimie 8, 87 (1984).  
e Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol Struct. THEOCHEM. 107, 263 (1984).
- 9) a Ketkar y Fink. J. Mol. Struct. 22, 139 (1981)  
b Nysaard, Nielson, Kirchner, Madsen, Rastrop-Andersen. J. Mol Struct. 3, 491 (1969)  
c Larsen. J. Mol. Struct. 51 (1979) pag. 175 190
- 10) a Pople. Bull. Soc. Chem. Bel. 85. 347 (1976)  
b Pople in H. Schaefer III ed. Methods of electronic Structure Theory Plenum Publishing Co. (1977)
- 11) Murtaugh y Sargent. Comp. J. 131 (1972) pag 185
- 12) a Uneyama y Morokuma. J. Am. Chem. Soc. 98, 4400 (1976)  
b J. del Bene. J. Am Chem. Soc. 102 1763 (1978)  
c J. del Bene Chem. Phys. Lett. 55, 235 (1978)
- 13) J. del Bene Chem. Phys Lett. in press.
- 14) Mulliken J. Chem. Phys (1955) Vol 23 pag 1833, 1841, 2338 y 2343
- 15) a Yañez, Stewart y Pople. Acta Crystallogr. A 34, 641 (1978)  
b Escudero y Yañez. Mol. Phys (1982) 45, 617  
c Escudero, Mo, de Paz y Yañez. J. Mol Struct. (THEOCHEM) in press 1984.

- 16) Fletcher y Powell Comp J. 6 (1963) 163
- 17) Catalán, Mo, Laso, Escudero, Yañez. J. Mol. Struct. 69 (1980) 217
- 18) Hehre, Taasepera, Taft, Topsom. J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 1344 y sus referencias.
- 19) a Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Am. Chem. Soc. 101 (1979) 6520
- b Staley, Kleckner, Beauchamp. J. Am. Chem. Soc. 98 (1976) 2081
- c Lee, Jolly, Bakke, Weiss, Verkade. J. Am. Chem. Soc. 102 (1980) 2631
- 20) a Gribov, Savvin, Reichstat, Orlov. J. Mol Struct (THEOCHEM) 88 (1982) 171
- b Catalan y Yañez J. Am. Chem. Soc. 100 (1978) 1398
- c Scrocco y Tomasi Top. Curr. Chem. 42 (1973) 95
- 21) Fossey, Loupyal, Strzelecka. Tetrahedron 37 (1981) 1935
- 22) Catalán, Pérez, Elsuero. Heterocycles (1983) 20, 1717
- 23) a Politzer y Harris. J. Am. Chem. Soc. (1970) 92, 6451
- b Politzer Theoret Chem. Acta. (1974) 23, 203
- 24) Catalán, de Paz, Yañez y Elsuero. J. Mol. Struct THEOCHEM 108 (1984) pas. 161
- 25) Catalán, de Paz, Yañez y Elsuero J. Am. Chem. Soc. vol. 106, (1984) 6552.
- 26) a Neisius y Verhaesen Chem. Phys. Lett. 66 (1979) 358
- b Neisius y Verhaesen Chem. Phys. Lett. 78 (1981) 147
- 27) F. Escudero Tesis doctoral UAM Madrid 1982
- 28) Nesbet. J. Chem. Phys. 36, 1518 (1962)
- 29) a José Luis García de Paz. Memoria de licenciatura. Madrid UAM 1982
- b Localization and delocalization in Quantum Chemistry Vol.I D. Reidel Publishing Co. (1975).

- 30) Boys in P.O. Lowdin, Q. Theory of Atoms, Molecules and Solid State. Acad. Press. N. York. (1966) pag. 253
- 31) a) Catalán y Yañez, J. Am. Chem. Soc. 100, 1398 (1978)  
b) Del Bene, Chem. Phys. Lett. 55, 235 (1978)
- 32) Srebrennik, Weinstein, Pauncz. Chem. Phys Let. 20 (1973) 419
- 33) Mo y Yañez, Theoret. Chim. Acta 47 (1978) 263
- 34) Bonaccorsi, Ghio, Scrocco, Tomasi. Israel Journ. of Chem. 19, 109 (1980).
- 35) a) P. Pulay en Applications of Electronic Theory M. F. Schaefer III Ed. 1977 Plenum Press pag. 153  
  
b) Mc. Iver y Komornicki. Chem. Phys. Lett. vol. 10, pag. 303 (1971)
- 36) Marchingtons, Moore y Richards. J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 5529
- 37) Stutchbury y Cooper. J. Chem. Phys. (1983), 79., 4967
- 38) Bader y Bedall J. Chem. Phys. (1972), 56, 3320
- 39) Roothaan. Rev. Mod. Phys. 23, 69 (1959)
- 40) Binkley Pople y Hehre J. Am. Chem. Soc. 102 930 (1980)
- 41) Pulay, Fogarasy, Pang y Boggs, J. Am. Chem. Soc. 101, 220 (1979)



Nuestro estudio se centrará a las familias de metil pirazoles y metil imidazoles. Estudiaremos el efecto que se produce sobre la basicidad de los compuestos 'padres' debido a la posición del sustituyente y al aumento del número de los mismos.

La mayoría de los trabajos que se encuentran en la bibliografía (1), (2), (3), se han centrado en explicar el considerable intervalo entre la basicidad en disolución de los compuestos padres (imidazol y pirazol). También en este laboratorio (4) se ha efectuado un estudio semiempírico sobre la basicidad de metil pirazoles y metil imidazoles

Sin embargo, aunque hay abundante información experimental acerca de las basicidades en fase acuosa de estos compuestos sorprendentemente hay una completa falta de información acerca de sus basicidades en fase gas. De hecho solo se conocen las afinidades protónicas del imidazol (5) y de metilimidazol (6). Ello nos obliga a sistematizar nuestros resultados teóricos ya que no podemos hacer una confrontación de los mismos con medidas experimentales. Por tanto estudiaremos todas los posibles derivados metilados de pirazol e imidazol que supone el estudio de 32 compuestos distintos.

Por otra parte la elección de este sustituyente tiene otras ventajas, además de las que son obvias desde un punto de vista de economía de cálculo, ya que permiten realizar un estudio comparativo entre las basicidades observadas en solución acuosa y las predichas teóricamente en fase gas puesto que:

- a) Todos los compuestos son sistemas aromaticos de un solo anillo y no se presentan los problemas que surgen de comparar compuestos monocíclicos y bicíclicos debido a su distinta polarizabilidad (7).
- b) El sustituyente no tiene problemas conformacionales como los que presentan otro tipo de sustituyentes. Un ejemplo típico de esta limitación lo constituye el grupo metoxi, que puede adoptar diversas conformaciones relativas al anillo, que afectan en general a las propiedades intrínsecas del mismo.
- c) Están clasificadas como químicamente inertes en disolventes hidroxílicos (8).
- d) El momento dipolar es aproximadamente constante en cada fórmula (4) (alrededor de 2.3 Debyes en pirazoles y 3.8 D. en imidazoles).

Nuestros cálculos se hicieron a nivel "ab initio" STO-3 G en todos los compuestos estudiados. Las correspondientes energías de protonación se obtuvieron como la diferencia de las energías correspondientes a las formas protonada y no protonada. Ya que el uso de estructuras optimizadas es necesario (como se indicó en capítulos previos), debido a que la estructura de los compuestos cíclicos es muy sensible a los cambios en la hibridación de un centro dado y está fuera de lugar una optimización "ab initio" efectuaremos los cálculos STO-3G sobre una geometría optimizada INDO con los enlaces N-H y C-H reescaladas como se indicó en el capítulo de métodos.

Un pequeño problema surge al evaluar las distribuciones de carga dado que como se indicó en métodos, el análisis de población de Mulliken no reproduce correctamente los efectos inductivos de los sustituyentes de tipo alquilo, por lo que en este estudio haremos uso exclusivamente del análisis de población YSP, que sí refleja estos efectos (14).

Las potenciales electrostáticas moleculares han sido calculadas usando las ecuaciones desarrolladas por Srebnick et al (24) descritas anteriormente. Buscaremos únicamente los valores del mínimo cercano al centro básico (N2 en pirazoles y N3 en imidazoles respectivamente), es decir, no consideramos relevante el analizar la forma del mapa de potencial que será muy similar en todos los casos y cuya única diferencia se centrará precisamente en el valor cuantitativo del correspondiente mínimo.

#### Energías de protonación y energías de orbitales calculadas

-----

En la tabla 1 presentamos las energías de protonación calculadas para metil pirazoles y metilimidazoles. Debe indicarse que la predicción teórica que los imidazoles son bases más fuertes que los pirazoles, en fase gas. Esto concuerda con los datos de Flammang et al. (15) que a partir de espectros MIKE estima la relación de abundancias (imidazol H<sup>+</sup>/pirazol H<sup>+</sup>) en 130.

Además, los efectos que la sustitución por metilos ejercen sobre la basicidad son aproximadamente aditivos para ambas familias.

Hay un razonable buen acuerdo entre las energías de protonación calculadas y las predichas suponiendo incrementos constantes de 5.1, 6.6, 3.7 y 6.0 Kcal/mol para la sustitución en N-, 3-, 4- y 5-de los pirazoles, y de 4.0, 6.7, 4.1, y 3.9 Kcal/mol para la sustitución en N-, 2-, 4- y 5- de imidazoles.

La calidad del modelo aditivo disminuye liseramente (como es presumible) al aumentar el número de sustituyentes metilo, aunque la máxima desviación observada en el derivado tetrametilado es de solo 2.6 Kcal/mol en pirazoles y de 1.5 Kcal/mol en imidazoles. Debemos indicar que las únicas afinidades protónicas en fase gas de que disponemos (imidazol 222.7 Kcal/mol (5) y N-metil imidazol 228.2 Kcal/mol (6) muestran un incremento en la basicidad de aprox. 5 Kcal/mol(6) para la N metilación. Nuestros resultados predicen un aumento de 4.0 Kcal/mol en razonablemente buen acuerdo con los datos experimentales.

Catalán et al (16) muestran que existe una buena correlación lineal entre la afinidad protónica experimental en fase gas y la energía del orbital 1S del centro básico correspondiente, dentro de una familia de compuestos.

En el presente caso y debido a la falta de información experimental acerca de las A.P. en fase gas de los metilpirazoles y metilimidazoles hemos limitado nuestro análisis a la búsqueda de correlaciones entre las magnitudes celulares correspondientes: energías de protonación ( $\Delta E_p$ ) y energías de orbitales N1s ( $\Delta E_{1s}$ ) (Véase tabla 1).

En la figura 1 están representadas las energías de protonación calculadas del orbital N 1S ( $\Delta E_{1s}$ ), ambas en Kcal/mol y relativas a los valores correspondientes al pirazol.

Comentamos algunos aspectos de esta figura:

- a) Las correlaciones obtenidas para pirazoles e imidazoles son diferentes, es decir, de acuerdo con este índice (potencial de ionización de "core"), pirazoles e imidazoles no son bases homólogas.
- b) Dentro de cada familia de compuestos hay dos tipos diferentes de correlaciones lineales. Puede observarse que tanto en pirazoles como en imidazoles existen dos familias de líneas, unas con pendiente cercana a la unidad y otras son pendientes mucho mayores que 1.
- c) Debe notarse además que las primeras corresponden a compuestos con sustituyentes situados en posición  $\alpha$  respecto al centro básico (efecto  $\alpha$ ) y los segundos a compuestos con sustituyentes en  $\beta$  (efecto  $\beta$ ). Es decir las líneas de mayor pendiente corresponden a variaciones en la energía de protonación (relativas al compuesto de menor basicidad) producidas cuando uno o dos sustituyentes están situados en posiciones  $\alpha$  respecto al centro básico.

Por consiguiente, las líneas inferiores (a en pirazoles y b en imidazoles de la Fig.1) incluyen al compuesto "padre", los derivados monosustituídos en  $\alpha$  y los derivados dimetilados en  $\alpha$ - $\alpha'$ . La segunda y la tercera línea corresponden a derivados monometilados en  $\beta$  y los correspondientes compuestos dimetilados y trimetilados obtenidos al introducir en posiciones  $\alpha$  uno o dos grupos metilo. Finalmente las líneas superiores incluyen los compuestos metilados en  $\beta$ - $\beta'$  y los derivados tri y tetrametilados obtenidos introduciendo los sucesivos sustituyentes en las posiciones  $\alpha$  y  $\alpha'$ .

Las líneas rectas de mayor pendiente, al contrario, dan la variación en la E.P. (relativa al compuesto de menor basicidad) cuando se introduzca uno o dos sustituyentes metilo en posiciones  $\beta$ . Por ejemplo, la primera línea de este grupo, incluye el compuesto "padre" (pirazol o imidazole) y los derivados mono y disustituídos, en  $\beta$ . Las diferentes pendientes de estas correlaciones implican que

para una variación determinada de la energía del orbital 1S (o lo que es lo mismo del potencial de ionización de "core"), la variación observada en la correspondiente energía de protonación es mucho mayor cuando la sustitución se produce en posición  $\beta$  que cuando tiene lugar en posición  $\alpha$ . En el último caso, las variaciones observadas en el potencial de ionización de "core" son prácticamente del mismo orden (ligeramente mayores) que las calculadas para la correspondiente energía de protonación. La explicación de este comportamiento la daremos un poco más adelante.

#### Cálculos con metil piridinas

-----

Podría pensarse que las conclusiones indicadas anteriormente pueden ser un artificio del cálculo teórico y no corresponden a la realidad. Hemos, de hecho, indicado ya varias de las limitaciones que pueden afectar a dichos cálculos, si bien el hecho de manejar valores relativos minimiza considerablemente su importancia.

No obstante, tal y como se discutió en la introducción las correlaciones entre afinidades protonicas y energías de ionización de "core" pueden fallar bajo determinadas circunstancias. El propio modelo, que subyace en la aplicación de esta correlación, presupone que todos los efectos de relajación son prácticamente constantes dentro de una familia de compuestos homologos parece pues lógico, en principio, pensar que la separación observada entre los que hemos determinado efectos  $\alpha$  y  $\beta$ , pueden tener su origen en alguno de estos factores. Resulta entonces evidente que una prueba concluyente al respecto podría entonces establecerse si mánejásemos las correspondientes magnitudes experimentales donde las limitaciones del modelo teórico no existen. Desgraciadamente tal y como apuntamos al comienzo de esta sección la falta casi absoluta de valores experimentales para estas familias de compuestos imposibilita tal comprobación.

Por ello, para clarificar este punto, hemos efectuado cálculos con mono y dimetilpiridinas, cuyas afinidades protonicas en fase gas se conocen (9) (10).

Presentamos en la tabla 2 nuestras  $\Delta E_p$  calculadas (relativas al compuesto "padre") las energías N 1s y las afinidades protónicas experimentales.

En concordancia con lo encontrado en pirazoles e imidazoles los efectos de los sustituyentes son también prácticamente aditivos. Además, cuando se representan las energías de protonación calculadas ( $\Delta E_p$ ) frente a las energías calculadas del orbital N 1s (Figura 2 A) encontramos un comportamiento similar al observado en pirazoles e imidazoles. Para simplificar la figura hemos incluido en ella únicamente compuestos sustituidos en orto y compuestos que no estén sustituidos en orto, lo que equivaldría a las dos primeras líneas de cada familia de las discutidas en pirazoles e imidazoles.

Es obvio que ambos conjuntos de compuestos siguen diferentes correlaciones lineales, teniendo menores pendientes aquellas sustituidos en orto. Por consiguiente, de ser un artificio del cálculo, éste tiene cierta sistemática, ya que también se presentaría en ciclos de seis miembros, con análogas características.

Sin embargo si observamos la tabla 2 puede notarse que existe una buena concordancia entre muestras  $\Delta E_p$  calculadas y los valores de afinidades protonicas experimentales. Aquellas derivados con sustituyentes en posiciones meta y para obedecen a la relación

$$\delta PA = 0.98 \Delta E_p + 0.01 \quad (r^2=0.944, n=5). \quad (I)$$

cuya pendiente es muy cercana a 1, y si el el sustituyente está en posición orto, la afinidad protonica se sobreestima ligeramente.

En consecuencia, pocos cambios cabría esperar en las correlaciones antes aludidas si se substituyen las energías de protonación calculadas por las experimentales. Dicho en otros terminos si el efecto  $\alpha$  y  $\beta$  observado usando valores calculados en metilpirazoles y metilimidazoles es un artificio del cálculo, este afecta exclusivamente a las energías orbitales N1s. El dilema se solventaría usando los correspondientes valores experimentales.

Desafortunadamente solo se conoce la energía de ionización N 1s para el compuesto padre y los derivados mono sustituidos (17) pero para completar nuestra discusión hemos utilizado estos valores experimentales y las correspondientes energías de orbitales 1s calculadas, para, a partir de la correspondiente correlación, estimar los valores experimentales de las energías de ionización N 1s de las derivadas en 2,6; 3,4 y 3,5.

De este modo en la figura 2b hemos podido representar las afinidades protonicas experimentales frente a las energías de "bindings" N 1s para los mismos compuestos incluidos en la figura 2a se observa un comportamiento similar al encontrado empleando valores calculados aunque claramente atenuado, es decir las sustituyentes en orto siguen una correlación diferente de la de los compuestos que carecen de sustituyentes en orto, pero la diferencia entre los pendientes es menor que la obtenida empleando valores calculados.

Podemos, pues, concluir que el efecto  $\alpha$  y  $\beta$  discutido anteriormente para metilpirazoles y metilimidazoles no es un artificio imputable a nuestros calculos teoricos, sino que apareceria del mismo modo, pero probablemente algo atenuado, cuando se emplearan A.P. experimentales en fase gas y potenciales de ionización 1S.

Intentaremos ahora explicar el origen de estos efectos  $\alpha$  y  $\beta$ . Es un hecho conocido (9) (18) que la energía del orbital 1S de un centro dado actua como una medida aproximada del potencial electrostatico cerca del núcleo correspondiente. Esto implica que la energía del orbital 1S depende principalmente de la población electrónica total en el átomo respectivo. La distribución de carga obtenida por el método YSP en los compuestos en estudio (tabla 3) revela que la substitución en  $\beta$  induce una variación muy pequeña de la densidad de carga localizada en el centro basico mientras que cuando el sustituyente está en posición  $\alpha$  está variación se hace apreciablemente significativa.

Por otra parte, al igual que ocurre cuando se observa la distribución de carga de piridinas y pirimidinas monoaminosustituidas (20), la densidad de carga del centro básico revela también la aditividad de los efectos del sustituyente. En efecto, hay un acuerdo razonable entre las densidades de carga calculadas y las predichas suponiendo incrementos constantes de -6.7, -31.5, -26.4 y -3.2 milielectrones para las substituciones de metilos en N-, 3-, 4- y 5- en las pirazoles, y -3.3, -28.1, -6.1 y -9.6 milielectrones para las substituciones de metiles en N-, 2-, 4- y 5- en imidazoles, respectivamente.

Por tanto debe esperarse una mayor variación en la energía del orbital N1s cuando se produce substitución en  $\alpha$  que cuando se produce en  $\beta$ .

Además la energía del orbital N1s está afectada también por variaciones en los enlaces de los que participa el átomo bajo estudio (21). Estas variaciones son también, despreciables cuando la substitución se produce en  $\beta$  pero son significativas cuando la substitución se produce en  $\alpha$ , como revela la apertura del ángulo endocíclico centrado en el nitroseno básico (Tabla 4). Este ángulo endocíclico varia muy poco cuando la substitución es en  $\beta$ , pero una única substitución  $\alpha$  produce aperturas de 2 o más grados y la disustitución  $\alpha$ - $\alpha'$  de hasta 4.5 grados, tanto en pirazoles como imidazoles. Estos cambios geometricos pueden explicarse usando sencillos argumentos de repulsiones de pares electrónicos de la capa de valencia (22) (23) que varian la hibridación del centro básico. El aumento de

este ángulo encíclico revela un incremento del carácter "p" del orbital  $\sigma$  de par solitario del N que, en consecuencia, se encuentra menos fuertemente enlazado y análogamente, por ello, el orbital N 1s.

Ambos factores (cambios en la hibridación y variaciones en la densidad de carga) hacen que se produzca una mayor variación en la energía del orbital N1s cuando hay substitución en  $\alpha$  que cuando la hay en  $\beta$ , lo cual se refleja en las pendientes de las correspondientes correlaciones de  $\Delta E_p$  frente a  $\Delta E$  1s.

Correlaciones lineales multivariantes de  $\Delta E_p$  frente a

-----  
 $\Delta E$  (1s) y  $\Delta E$  (HOMO)  
-----

Hemos mostrado en la sección anterior que los metil pirazoles y los metil imidazoles siguen diferentes correlaciones de  $\Delta E_p$  (energías de protonación) frente a  $\Delta E$  1s (energías de orbitales 1s). Vamos a considerar, para mayor simplicidad en nuestra discusión, las líneas a y b de la figura 1. Puede verse que la correlación de  $\Delta E_p$

frente a  $\Delta E$  (1s) en imidazoles substituidos en  $\alpha$  (línea b) está desplazada unas 6 Kcal/mol (en la escala de energías de protonación) respecto a la correspondiente a pirazoles substituidos en  $\alpha$  (línea a).

Concordantemente los imidazoles, presentan una  $\Delta E_p$  menor que la que podría esperarse a partir de energía de sus orbitales 1s, si la relación obtenida para los pirazoles fuera válida para los imidazoles.

Este resultado no es sorprendente puesto que Catalan et al (16) mostraron que, en general, este tipo de correlaciones son válidas únicamente para series homólogas de compuestos.

Los mismos autores (25) mostraron que existen correlaciones lineales multivariantes de afinidades protónicas experimentales en fase gas frente a energías de enlace 1s y el primer potencial de ionización de la molécula, para bases carbonadas, nitrogenadas y oxigenadas

Estas correlaciones lineales multivariantes están basadas en un modelo donde la protonación está considerada como un proceso en dos etapas:

- 1) La carga positiva ( $H^+$ ) se localiza sobre el centro básico, etapa que es similar a un proceso de ionización del "core".
- 2) La molécula sufre una drástica reorganización de su distribución de carga, al transferirse carga de la molécula al protón desnudo y que depende de la facilidad de la molécula a donar carga eléctrica, medida por su primer potencial de ionización.

Similares correlaciones pueden obtenerse también (25) usando energías de orbitales (calculadas con una base STO-3G), en vez de potenciales de ionización experimentales.

Por tanto, en la discusión que sigue a continuación emplearemos energía del orbital N1s y del HOMO (ver tabla 1), en vez de energías de "bindings" 1S y el primer potencial de ionización, respectivamente.

Por simplicidad seguiremos discutiendo exclusivamente aquellos compuestos pertenecientes a las líneas a y b de la figura 1, es decir pirazoles e imidazoles substituidas en  $\alpha$ . Repetimos en la figura 3 las líneas a y b de la figura 1, a fin de facilitar la comparación. En dicha figura se incluye además y para los mismo compuestos la representación de la energía de protonación ( $\Delta E_p$ ) frente a la energía del HOMO ( $\Delta E_{Homo}$ ). Todos los valores son relativos a las del pirazol.

El comportamiento de las correlaciones es el opuesto al observado para la correlación de  $\Delta E_p$  frente a  $\Delta E(1s)$ : Los imidazoles (línea b') presentan una basicidad mayor que la que podría esperarse a partir de sus energías HOMO, si la correlación obtenida para los pirazoles fuera válida para las imidazoles. Es pues, una suposición razonable esperar que la correlación multivariante de  $\Delta E_p$  frente a  $\Delta E(1S)$  y  $\Delta E(HOMO)$  sea única para ambas familias.

Esta correlación obtenida mediante técnicas de mínimos cuadrados corresponde a la ecuación

$$\Delta E_p = -293.29 \Delta E(1S) - 166.04 \Delta E(HOMO) + 4816.73. \quad (II)$$

$$\sigma = 0.4 \text{ Kcal/mol}$$

que muestra a las claras la validez de la suposición anterior. De un modo similar podrían obtenerse, igualmente, buenas correlaciones multivariantes para los tres grupos de compuestos incluidos en la fig. 1, y discutidas en la sección precedente.

Energías de protonación y distribuciones de carga.

Presentamos las densidades de carga en el centro básico obtenidas por el método YSP para pirazoles (N2) e imidazoles (N3) en la tabla 3.

Hemos discutido anteriormente que las energías correspondientes al orbital 1s deben seguir (básicamente) las variaciones de la carga neta localizada sobre el átomo correspondiente. Por consiguiente debería esperarse una conclusión entre energías de protonación y densidades de carga similar a aquella encontrada entre energía de Protonación y energías de orbitales 1s.



Hemos representado en la figura 4 las energías de protonación calculadas para los metilpirazoles ( $\Delta E_p$ ) frente a la carga neta del centro básico relativa al pirazol ( $\Delta q$  ( $N_2$ )). Como esperábamos el comportamiento es paralelo al discutido anteriormente cuando empleábamos energías de orbitales  $1s$  y como en este caso, las correlaciones para imidazoles (no mostrados en la figura) y pirazoles son diferentes. Debemos indicar, sin embargo, que las correlaciones que incluyen densidades de carga en el centro básico presentan una mucho mayor dispersión. Este hecho ya fue indicado previamente (16b), (26). En general existe únicamente una correlación grosera entre energías de protonación y la carga del centro básico debido principalmente al hecho de que la última está afectada por interacciones de orbitales de un modo complejo.

No obstante, en el caso presente, las correlaciones encontradas son considerablemente mejores que las dadas por Catalan et al (16b) para piridina sustituida en meta y para. Una posible explicación sería el hecho de emplear, en nuestro caso, estructuras optimizadas, mientras que Catalan et al empleaban geometrías "construidas" a partir de la información experimental sobre algunos de los compuestos bajo estudio.

#### Potenciales electrostáticos moleculares

-----

El potencial electrostático obtenido a partir de la distribución de carga de una molécula dada es uno de los índices empleado más extensamente para estimar, en general, la reactividad química en lugares escogidos y, particularmente, basicidades intrínsecas.

En la figura 5 representamos para la familia de metilpirazoles y metilimidazoles las energías de protonación calculadas ( $\Delta E_p$ ) frente al mínimo de su potencial electrostático molecular situado en las cercanías de su centro básico ( $\Delta E_p$  min.). Por supuesto todos los valores están referidos a los del pirazol. Dentro de cada familia de compuestos existe una buena correlación entre ambas magnitudes, con las mismas características que los discutidos antes para energías de enlaces  $1s$  y densidades de carga.

A pesar de la similitud de los centros básicos, no hay una única correlación para pirazoles e imidazoles. La Figura 5 indica que los pirazoles deberían presentar mínimos del potencial electrostático más profundos para obedecer a la misma correlación seguida por los imidazoles.

Este comportamiento puede considerarse consecuencia fundamentalmente de dos factores diferentes:

- a) el valor del mínimo del potencial electrostático debe reflejar principalmente la carga neta del correspondiente centro básico.
- b) En los pirazoles, el centro básico está unido a un grupo N-H mientras que los imidazoles los dos vecinos del centro básico son grupos C-H.

El efecto a) puede corroborarse facilmente analizando la correlación entre el mínimo del potencial electrostático y la carga neta del centro básico (Fig.6).

Es claro que hay una única y buena correlación, para ambas familias de compuestos, entre estas dos magnitudes. En consecuencia y dado que la correlación de  $\Delta E_p$  frente a la carga neta no es única, no lo será tampoco la correlación de  $\Delta E_p$  y  $\Delta E_p \text{ min.}$

El efecto b) tiene una influencia mucho menor, pero contribuye a disminuir el valor absoluto del mínimo del potencial electrostático de las pirazoles respecto a las imidazoles, puesto que en estos compuestos esta cercano a la región del mínimo un átomo de hidrógeno (el del grupo N-H) con una alta carga positiva.

Energías de par solitario del nitrógeno.

-----

Un análisis alternativo de los efectos del sustituyente en las metilpirazoles y metilimidazoles podría realizarse por medio de potenciales de ionización del par solitario del nitrógeno (27) (28) o, alternativamente, la energía del orbital de par solitario del nitrógeno. De hecho se ha demostrado que hay una buena correlación lineal entre afinidades protónicas en fase gas de piridinas sustituidas en orto y para, y la energía del orbital del par solitario del nitrógeno del anillo, si este orbital está centrado sobre dicho nitrógeno (126b). Hechos similares se han encontrado en compuestos análogos (29). También ha sido posible establecer correlaciones lineales entre  $pK_a$  medidos en solución acuosa para heterociclos que contienen N en el anillo y potenciales de ionización verticales (30).

Puesto que, como se discutirá más adelante, uno de nuestros objetivos es el análisis de la basicidad en disolución de los compuestos bajo estudio, el análisis del comportamiento de las energías del orbital del par solitario del N resulta particularmente importante en virtud de lo indicado en el párrafo anterior.

En la tabla 1 presentamos los valores calculados en la base STO-3G y en la figura 7 se representan energías de protonación ( $\Delta E_p$ ) frente a estas energías del orbital del par solitario ( $\Delta E_n$ ), ambas magnitudes referidas al pirazol.

Algunos aspectos de esta correlación merecen una discusión más detallada

- a) En cada familia de compuestos (pirazoles e imidazoles) se observa un comportamiento similar (aunque algo atenuado) al discutido para densidades de carga y energías de orbitales 15.
- b) Hay, sin embargo, una notable diferencia con respecto a las correlaciones observadas en secciones precedentes, puesto que no hay una separación significativa entre las variaciones observadas en las energías de protonación y las observadas en las energías del orbital de par solitario. Esto causa que pirazoles e imidazoles sigan (aunque de un modo grosero) la misma correlación (31).

- c) Un análisis más detallado de esta correlación más grosera revela la existencia de dos correlaciones distintas que presentan una dispersión notablemente menor y que se han indicado en la figura. La línea de mayor pendiente incluye a aquellos pirazoles e imidazoles que no tienen ningún sustituyentes en posición  $\alpha$ .

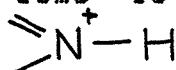
De acuerdo con Aue et al (9) la afinidad y el potencial de ionización del orbital de par solitario N de una base dada están relacionadas por la ecuación

$$PA(B) = HA(B+) - IP(B) + IP(H).$$

Donde

PA representa la afinidad protónica  
IP, el potencial de ionización  
y HA, la afinidad de hidrógeno

Por consiguiente, las variaciones en las afinidades protónicas debieran ser idénticas a las de los potenciales de ionización si, y solo si, la afinidad de hidrógeno (HA) (definida como la energía homolítica de disociación del enlace



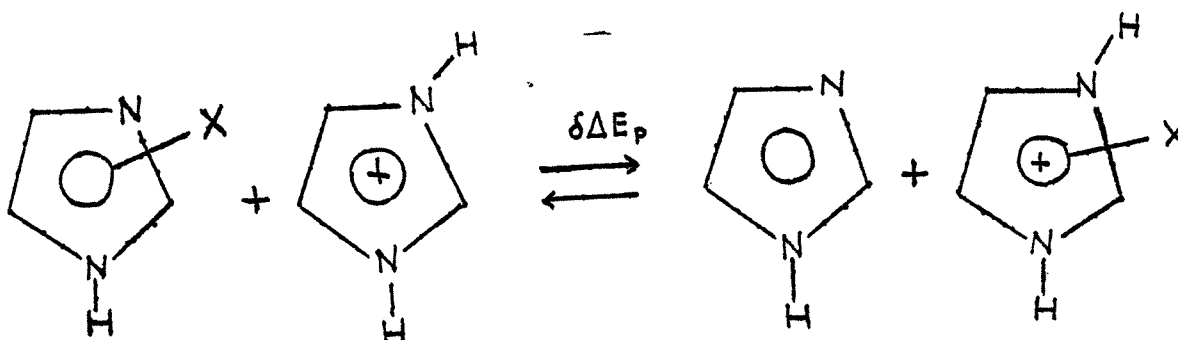
en la forma protonada es constante (32).

Puede suponerse razonablemente que este término es constante aproximadamente cuando se consideran metil imidazoles (lo que explicaría el punto b). Sin embargo debe tenerse en cuenta que la HA es especialmente sensible (9) a cambios en la hibridación y en la geometría del centro básico. Esto explicaría el punto c). Como indicamos anteriormente el ángulo endocíclico centrado en el nitroseno básico de pirazoles e imidazoles varía considerablemente con la sustitución en  $\alpha$  pero permanece prácticamente constante con la sustitución en  $\beta$ . Podemos concluir pues, que las diferencias entre derivadas con sustituyentes en  $\alpha$  y derivadas sin sustituyentes en  $\alpha$  conducirían a diferentes valores de HA y, por tanto, seguirían distintas correlaciones de AEP frente a AEn, tal y como se observa en nuestros resultados.

Finalmente, debemos recalcar que esta discusión modifica, de alguna manera, la suposición implícita generalmente aceptada (30 b) (4), de que hay una única correlación entre energía de protonación y potenciales de ionización de par solitario dentro de una serie homóloga de compuestos. Nuestros resultados muestran claramente que, dependiendo de la posición del sustituyente y del grado de la sustitución, las correlaciones encontradas son ligeramente diferentes.

Para investigar si nuestras conclusiones son independientes de la base escogida en el cálculo molecular hemos efectuado cálculos al nivel 4-31G para imidazol, 1Me, 2Me, 1,5 dimetil y 2,4 dimetil imidazol, y sus correspondientes formas protonadas sobre las mismas geometrías indicadas anteriormente. Los nuevos valores relativos están en la tabla V.

Se han escogido estos compuestos pertenecientes a las líneas b y c de la figura 1 por ser los extremos de la 'parrilla' de la figura 1 y constituyen por consiguiente el caso más desfavorable.



No se han efectuado más cálculos con base 4-31G por su alto coste en tiempo de CPU y por considerar que los casos escogidos son suficientemente ilustrativos.

Los nuevos valores relativos para  $\Delta E$  (HOMO) y  $\Delta E_n$  no son significativamente distintos de los obtenidos con la base STO-3G, y solamente para compuestos sustituidos en  $\alpha$   $\Delta E_p$  y  $\Delta E$  (1s) se hacen claramente más pequeños al agrandar el conjunto de base.

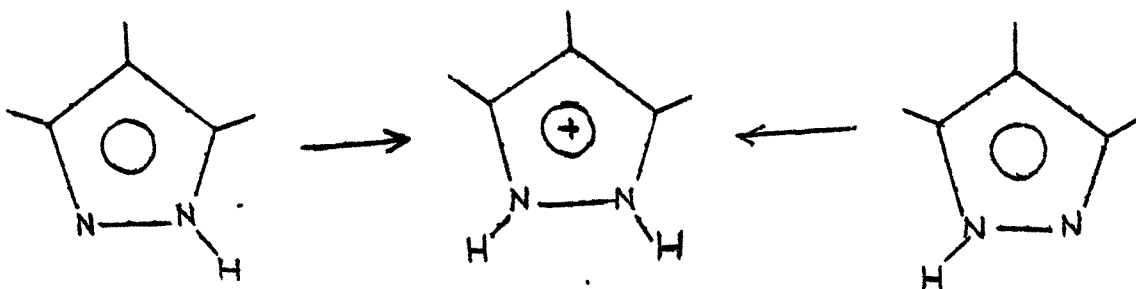
No obstante puede verse fácilmente, que aunque estas diferencias implican algunos cambios cuantitativos respecto a los resultados STO-3G, no afectan nuestras conclusiones respecto al origen y existencia de lo que hemos venido llamando efectos  $\alpha$  y  $\beta$ , manteniéndose la estructura en 'parrilla' de la figura 1, y cambiando únicamente el grado de apertura de esta.

imidazoles substituidas con metilos

Uno de los problemas que ha centrado más interés en el comportamiento de pirazoles e imidazoles en disolución acusa al actuar como bases, es la peculiaridad que al respecto manifiestan todas las N- metil derivados. Los cálculos teóricos sobre la basicidad en fase gas presentados y discutidos en secciones anteriores nos van a permitir arrojar cierta luz sobre dicho comportamiento.

Para comparar los efectos del sustituyente sobre la basicidad de una familia dada de compuestos en fase gas y en fase acuosa bastaría, en principio, representar las variaciones de la energía libre del proceso de protonación en fase gas  $\delta \Delta G(g)$  frente a las cantidades correspondientes a la fase acuosa  $\delta \Delta G(aq)$ . Los últimos pueden calcularse fácilmente a partir de los valores de  $pK_a$  de las dos bases en disolución ( $\Delta G = -RT \ln K$ ).

En nuestro caso, puesto que vamos a intentar comparar compuestos substituidos en N y compuestos no substituidos en N, los valores de  $pK_a$  de los compuestos no substituidos en N deben aumentarse en 0.3 unidades de  $pK_a$  ( $\log 2 = 0.30$ ). La razón de esta corrección es estadística y se debe al hecho de que en los compuestos no metilados en N hay en la forma protonada dos posiciones análogas N-H sobre las que pudo producirse la protonación.



$$\log K_{corr.} = \log \frac{K_{exp.}}{2}$$

$$pK_{corr.} = pK_{exp.} + 0.3$$

El valor de  $\delta \Delta G(g)$  lo substituiremos, en nuestro caso particular por el valor teórico calculado ( $\delta \Delta E_p$ ) de la energía de protonación por las razones ya reiteradas con anterioridad. Las gráficas se presentan en las figuras 8a y 8b para metilpirazoles y metil imidazoles respectivamente.

Encontramos buenas correlaciones lineales entre  $\delta \Delta E_p$  frente a  $\delta \Delta G(aq)$  para ambas familias de compuestos, siendo el hecho más significativo que las correlaciones son diferentes para derivadas N-metilados que para derivados que no presentan N-substitución. De todos los compuestos solo el 1,4 dimetil imidazol presenta una desviación significativa respecto a la correlación correspondiente. Desgraciadamente no es fácil vislumbrar una explicación simple de tal desviación.

Las correspondientes correlaciones lineales obedecen a las ecuaciones:

$$\delta\Delta E_p = 4.56 \cdot \delta\Delta G(aq.) + 10.35 \quad (r = 0.987, n=6) \text{ (III)}$$

Para N-metilpirazoles

$$\delta\Delta E_p = 5.33 \cdot \delta\Delta G(aq.) + 0.00 \quad (r = 0.991, n=6) \text{ (IV)}$$

Para los pirazoles que no tienen metil en el N

$$\delta\Delta E_p = 5.23 \cdot \delta\Delta G(aq.) + 5.00 \quad (r = 0.975, n=3) \text{ (V)}$$

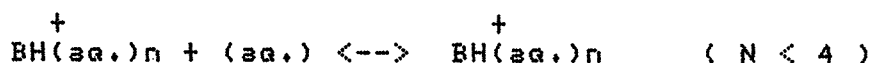
Para los imidazoles N-metilados.

$$\delta\Delta E_p = 5.59 \cdot \delta\Delta G(aq.) + 0.05 \quad (r = 0.996, n=5) \text{ (VI)}$$

Para los imidazoles sin metilar en el N.

Las pendientes son considerablemente mayores de la unidad, mostrando una gran atenuación del efecto sustituyente en disolución acuosa, que es prácticamente el mismo en pirazoles e imidazoles, como parece normal, pero es casi el doble que el observado para otras base cíclicas que contiene N en el anillo, como las piridinas (10). Las ecuaciones anteriores nos permiten predecir valores de  $pK_a$  para derivados metilados cuyas basicidades en fase acuosa no han sido medidas. Estos valores están incluidos en la tabla 6.

Es un hecho bien establecido que esta cancelación parcial del efecto del sustituyente en disolución se debe principalmente a la diferencia entre las entalpías relativas de solvatación de la base neutra y del ión correspondiente. Parece claro (16b) (33) que el factor más importante está relacionado con el efecto del sustituyente sobre la solvatación de la especie cargada (protonada). Por medio de estudios solvatación en fase gas,



Kearle et al (34) han mostrado que las interacciones entre la base protonada ( $BH^+$ ) y el solvente son muy específicos y tienen lugar vía enlaces de hidrógeno. Correspondientemente solamente unas pocas moléculas de agua son precisas para producir el efecto de atenuación observado en disolución acuosa (34). Sin embargo este efecto varía linealmente con el sustituyente, dentro de una serie homóloga de compuestos. A conclusiones similares ha llegado Meot-Ner (35) en el sentido de que los principales efectos de hidratación, a través de sucesivas capas de solvatación, están determinadas por interacciones específicas de enlaces de hidrógeno y que los cambios más significativos en la entalpía de hidratación suceden en las primeras cuatro etapas de hidratación. Por ello parece obvio que, los calores relativos de hidratación deben depender del número y el tipo de lugares de protonación presentes en la molécula, y resulta evidente que la N-metilación conlleva la desaparición de uno de estos centros activos, por lo que es lógico esperar que los derivados N-metilados sigan correlaciones diferentes que aquellos que no presentan N-sustitución, cuando se comparan

basicidades en fase gas frente a aquellas en disolución.

De las correlaciones presentadas en las figuras 8a y 8b pueden deducirse algunas otras conclusiones interesantes.

El efecto de la N-metilación descrito en el párrafo anterior constituye una diferencia clara entre los efectos del sustituyente en fase gas y en disolución. En fase gas, la sustitución de un H por un grupo metilo produce sistemáticamente un aumento de la basicidad entre 4.0 y 5.0 Kcal/mol, en relación con el compuesto padre. Este incremento es prácticamente constante, tanto si la sustitución se da en un átomo de N como en uno de C (el 2-Me imidazol es un típico ejemplo de estabilización por resonancia y presenta una mayor basicidad que los demás derivados monosustituídos). Es decir, el efecto del sustituyente es poco sensible al lugar donde se produce la sustitución.

Sin embargo, en fase acuosa, y debido a la pérdida de un centro activo a la solvatación la basicidad del compuesto N-metilado es considerablemente menor que la de los compuestos cuya sustitución no tiene lugar sobre N.

Hay, no obstante, un aspecto importante que es preciso resaltar. Este efecto se cuantifica generalmente comparando la basicidad en disolución del derivado N-metil sustituido y el compuesto "padre". Como ejemplo, el N-metil imidazol es 0.33 Kcal/mol (0.24 unidades de  $pK_a$ ) (36) menos básico que el imidazol, en solución acuosa. Sin embargo, queremos llamar la atención sobre el hecho de que esta forma de cuantificar el efecto subestima claramente el mismo. Como indicamos en el párrafo anterior, el N-metil, 4-Metil y 5-Metil imidazol presentan basicidades en fase gas muy similares, y unas 4.0 Kcal/mol mayores que las del imidazol. En disolución sin embargo, el N-Metil imidazol es 0.33 Kcal/mol menos básico que aquellos derivados metilados que presentan una basicidad análoga en fase gas. Por consiguiente, la atenuación específica de la basicidad en disolución por N-metilación no puede venir medida por el descenso de basicidad respecto al compuesto "padre", sino, en promedio, por la diferencia entre las abscisas en el origen de las correspondientes correlaciones  $\delta\Delta E^\ddagger$  frente a  $\delta\Delta G$  (2a) (véase la figura 8b), que es de aproximadamente 1.0 Kcal/mol, para las imidazoles.

Análogamente, para los pirazoles, se produce una disminución de 2.0 Kcal/mol (1.40 unidades de  $pK_a$ ), debido a la N-metilación mientras que la diferencia entre la basicidad en disolución del pirazol y el N-metil pirazol es solo de 1.0 Kcal/mol (0.7 unidades de  $pK_a$ ).

También es ilustrativo considerar el efecto de la substitución por un metilo en un N desde un punto de vista diferente, es decir, considerando las diferencias en las ordenadas en el origen. Efectivamente, el N-metil imidazol es casi tan básico como el imidazol en solución acuosa, pero en fase gas tiene una basicidad de 5 Kcal/mol mayor que el segundo. De un modo análogo, solo si el N-metil pirazol tuviera una basicidad en fase gas 10.3 Kcal/mol mayor que la del pirazol, serían ambos compuestos igualmente básicos en disolución acuosa.

La diferencia cuantitativa entre el efecto de metilación en el N sobre pirazoles e imidazoles puede explicarse finalmente ya que en los pirazoles, además de la pérdida de un centro activo a la solvatación aparecen algunos impedimentos estéricos en la en la solvatación del otro centro protonico (N2), muy próximo físicamente al centro metilado.

Una observación más detallada de las correlaciones de las figuras 8a y 8b revela que el efecto de la metilación en el N no es constante. Es decir, las líneas rectas en las figuras 2a y 8b no son paralelas, siendo la pendiente de los derivados N-metilados menor que la de las no N-metilados (véase las 4 Ec. anteriores). Como ejemplo, mientras que las basicidades en disolución de 4 y 5 metil pirazoles son 2.2 Kcal/mol mayores que las que podríamos esperar si siguieran la correlación encontrada para los compuestos N-metilados, los correspondientes incrementos (que simbolizaremos para  $\Delta A$ ) pero 2,4 y 2,5 dimetilpirazoles son de 2.0 Kcal/mol para el 2,4,5 dimetil pirazol es de solamente 1.8 Kcal/mol.

Esto parece indicar que la fuerza del enlace de hidrógeno que afecta al centro activo adicional del derivado no metilado en N y el disolvente varía inversamente con la basicidad correspondiente.

Recientemente Meot-Ner (35) mostró que la fuerza de un enlace de hidrógeno iónico  $XH^+ \cdots Y$  está directamente relacionada con

$$\Delta PA = PA(X) - PA(Y)$$

y que la relación de las entalpías de solvatación tetamolecular y solvatación monomolecular es constante para un amplio grupo de iones. En nuestro caso concreto, Y es siempre las moléculas de agua (por lo que  $PA(Y)$  es una constante para todos los estemas estudiados y la fuerza del enlace de hidrógeno correspondiente, de acuerdo con la ecuación (I), debe correlacionarse con  $PA(X)$ , tal y como reflejan nuestros resultados.

Además, Desmeules y Allen (37) han demostrado (para fuertes enlaces de hidrógeno con iones positivos), que hay una correlación lineal entre las energías de dimerización calculadas y la carga perdida por el protón que interviene en dicho enlace. Consecuentemente, de acuerdo con lo expuesto en párrafos anteriores, debería existir una correlación entre lo que hemos llamado  $\Delta A$  (el incremento en la basicidad en fase acuosa del compuesto no metilado en N con respecto a la predicha si se comportara como los derivados metilados en N) y la carga del átomo de hidrógeno que participa en el enlace de hidrógeno. Estas correlaciones se han representado en la figura 9 y, dentro de la precisión de nuestros cálculos, confirman esta discusión.



Resumiendo lo expuesto anteriormente, hay un claro contraste entre los efectos del sustituyente en fase gas y en disolución acuosa. De hecho en fase gas la metilación siempre causa un incremento de la basicidad intrínseca prácticamente independiente de la posición sustituida. En disolución acuosa, sin embargo, esto no es cierto cuando la sustitución se produce en un N. Los compuestos N-metilados presentan una basicidad en disolución siempre menor que la del correspondiente compuesto de la misma familia pero no metilado en N (incluso en el caso del N-Metil pirazol, éste tiene una basicidad menor en fase acuosa que el pirazol).

Esta atenuación de la basicidad en disolución debido a la metilación en el N (en un promedio de 1.0 Kcal/mol (0.7 unidades de  $pK_a$ ) para imidazoles, y de 2.0 Kcal/mol (unas 1.4 unidades de  $pK_a$ ) para los pirazoles) no es constante sino que varía universalmente con la basicidad intrínseca, reflejando un debilitamiento paralelo de los enlaces de hidrógeno entre las moléculas protonadas y el disolvente.

Bibliografía Cap. 3

- 
- 1) Berthier, Bonaccorsi, Scrocco, Tomasi. Theor. Chim. Acta (1972), 26)101
  - 2) Burton y Finar J. Chem Soc. B (1970) 1692
  - 3) Olivella y Vilarrasa. J. Heterocycl. Chem. (1981) 11189
  - 4) Catalán y Elguero J. Chem. Soc. Perkin Trans 2 (1983) 1869.
  - 5) Taft. Prog. Phys. Org. Chem (1983) 14, 247
  - 6) Ellemberser, Dixon, Farneth. J. Am. Chem. Soc (1981) 103, 5377
  - 7) Catalán, Elguero, Flammand, Maquestiau. Ang. Chem.Int Ed. Engl. (1983) 22, 323
  - 8) Chawla, Pollack, Lebrilla, Kamlet, Taft. J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 6924
  - 9) Aue y Bowers in "Gas phase ion Chemistry" Bowers Ed. Academic Press, NY. (1979, vol.2
  - 10) Taasepera, Summerhays, Hehre, Topsom, Pross, Radom, Taft. J. Org. Chem. (1981) 46, 891.
  - 11) Elguero, González, Jacquier. Bull. Soc. Chim Fr. (1968) 5009.
  - 12) Takeuchi, Kipr, Cohen. J. Org. Chem. (1978) 43, 3570.
  - 13) Kirby y Neuberser. Biochemistry J. (1938), 2, 1146.
  - 14) a Catalán, Escudero, Laso, Mo, Yáñez. J. Mol. Struct. (Theochem) (1980) 69, 217.  
-  
b Dorado, Mo y Yáñez. J. Am., Chem. Soc (1980), 102, 947.
  - 15) Flammand, Maquiestiau, Catalán, Pérez, Elguero. J. Org. Mass Spectrom. in press 1984.
  - 16) a Catalán y Yáñez J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2 (1979), 741
  - 17) Brown y Tse. Can. J. Chem (1980) 58, 694
  - 18) Martin y Shirley J. Am Chem Soc. (1974) 96, 5299
  - 19) Davis y Rabalais J. Am. Chem. Soc (1974) 96, 5305
  - 20) Escudero, Mo, Yáñez. J. Chem. Soc. Perkin Trans 2. (1983) ,1735.

- 21) a Davis y Shirley J. Am. Chem-Soc. (1976) 98. 7898  
-  
b Mills, Martin y Shirley. J. Am. Chem. Soc. (1976), 98  
2380.
- 22) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct.  
(Theochem) 94, (1983), 143.
- 23) a Kalman y Asay. J. Mol. Struct (1983), 102, 391  
b Aue, Webb, Davidson, Vidal, Bowers, Goldwhite,  
Vertal, Douglas, Kollmal, Kenyon. J. Am. Chem Phys.  
Lett. 1973. 20, 419
- 24) Srebrennik, Weinstein, Pauncz. Chem.Phys. Lett.  
(1973) 20,419.
- 25) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. Chem. Soc Perkin Trans 2  
(1982), 1409.
- 26) Scrocco y Tomasi. Topics Curr. Chem. (1973) 42, 95
- 27) Koppel, Molder y Pikver. Org. React. (NY. Engl Transl)  
(1980) 17, 457
- 28) a Koppel, Molder y Pikver. Org. React. (NY. Engl.  
Transl.) (1983) 20, 45 y sus referencias.  
  
b Bomse y Beauchamp, J. Phy. Chem. (1981), 85, 488.
- 29) a Del Bene J. Am Chem. Soc (1977) 99, 3617  
b Ramsey J. Org. Chem (1979) 44, 2093
- 30) a Ramsey y Walker J. Am. Chem.Soc (1974) 96.33,4  
  
b Catalán y Elguero. J. Heterocycl. Chem. (1984). 21.  
269.
- 31) Catalán, Pérez y Elguero. J. Heterocycl. (1983) 20,  
17
- 32) Alder, Arrowsmith, Casson, Session, Heilbroner, Kovac,  
Huber, Taasepera. J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 61337.

- 33) Arnet. Acc. Chem. Res. (1973), 6.404  
Aue. Acc. Chem. Res. (1976) 98. 854  
Arnet y Chowla J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 7141.
- 34) Kebarle, Davidson, French, Cummins, Mc Mahon. Faraday discuss-Chem. Soc. 1977, 64, 220.  
Kebarle, Davidson, Suter, Meza-Hojer. Pure. Appl. Chem. (1979), JI, 63  
Kebarle, Davidson, Suter. J. Am Chem. Soc. (1979) 101, 1675  
Kebarle y Yau. Can. J. Chem. 1981, 51, 151
- 35) Meot-Ner (Mautner) sometido a publicación
- 36) Paiva, Julliano, Boscheov. J. Am. Chem. soc. (1957) 79, 2123
- 37) Desmeulles y Allen J. Chem Phys. (1980), 72.4731
- 38) Cowdill y Clark. J. Biochem (Tokyo) (1952), 33, 198
- 39) Meot-Ner y Sieck. Org. Mass. Spectrom. (1983) 105, 2956

TABLA 1. ENERGÍAS DE PROTONACIÓN ( $\delta\Delta E_p$ ), ENERGÍAS DE ORBITALES N 1s ( $\Delta E(1s)$ ), ENERGÍAS DEL HOMO ( $\Delta E(\text{HOMO})$ ) Y ENERGÍAS DEL ORBITAL DE PAR SOLITARIO DEL NITRÓGENO ( $\Delta \epsilon_n$ ) PARA METIL PIRAZOLES Y METIL IMIDAZOLES. TODOS LOS VALORES ESTÁN EN Kcal./mol Y REFERIDOS AL COMPUESTO PADRE CORRESPONDIENTE .

METIL PIRAZOLES				
SUSTITUYENTE	$\delta\Delta E_p$	$\Delta E(1s)$	$\Delta E(\text{HOMO})$	$\Delta \epsilon_n$
H	0	0	0	0
N - METIL	5.1	6.3	3.4	5.2
3 - METIL	6.6	8.4	6.8	7.5
4 - METIL	3.7	2.2	5.5	3.3
5 - METIL	6.0	3.7	9.9	4.3
1,3 - METIL	11.3 (11.7) <sup>a</sup>	14.0	10.9	12.3
1,4 - METIL	8.2 ( 8.8)	8.4	8.3	8.3
1,5 - METIL	10.8 (11.1)	10.3	13.5	9.3
3,4 - METIL	9.2 (10.3)	9.7	9.8	10.1
3,5 - METIL	12.4 (12.6)	11.9	15.7	11.1
4,5 - METIL	9.8 ( 9.7)	5.5	16.4	7.1
1,3,4 - METIL	13.9 (15.4)	15.3	13.1	14.8
1,3,5 - METIL	16.7 (17.7)	17.6	18.7	16.3
1,4,5 - METIL	13.2 (14.8)	11.4	18.3	11.7
3,3,5 - METIL	15.0 (16.3)	12.9	19.3	13.9
1,3,4,5- METIL	18.8 (21.4)	18.6	21.9	18.3

TABLA 1. CONTINUACION

METIL IMIDAZOLES				
SUSTITUYENTE	$\delta \Delta E_F$	$\Delta E$ (1s)	$\Delta E$ (HOMO)	$\Delta E_n$
<sup>b</sup> H	0 (18.6)	0 (31.9)	0 (7.4)	0 (15.2)
N - METIL	4.0	1.2	1.7	1.5
2 - METIL	6.7	10.8	9.5	9.4
4 - METIL	4.1	7.1	7.0	6.9
5 - METIL	3.9	2.1	9.3	2.2
1,2 - METIL	10.4 (10.7) <sup>c</sup>	12.1	11.0	10.8
1,4 - METIL	8.3 ( 8.1)	8.3	9.1	8.5
1,5 - METIL	7.3 ( 7.9)	3.3	11.8	3.4
2,4 - METIL	11.2 (10.8)	17.6	15.5	15.8
2,5 - METIL	10.8 (10.6)	12.8	18.2	11.3
4,5 - METIL	7.8 ( 8.0)	8.9	15.8	8.6
1,2,4 - METIL	14.5 (14.8)	17.9	20.8	16.8
1,2,5 - METIL	13.3 (14.6)	12.8	20.1	11.7
1,4,5 - METIL	11.0 (12.0)	9.7	18.3	9.7
2,4,5 - METIL	14.6 (14.7)	19.1	23.7	17.4
1,2,4,5- METIL	17.2 (18.7)	18.9	25.1	17.7

a) Los valores entre parentesis corresponden a los valores predichos suponiendo incrementos constantes de 5.1, 6.6, 3.7 y 6.0 Kcal./mol para la metil sustitucion en 1-, 3-, 4- y 5-, respectivamente .

b) Damos entre parentesis los valores del imidazol relativos al pirazol.

c) Los valores entre parentesis corresponden a los valores predichos suponiendo incrementos constantes de 4.0, 6.7, 4.1 y 3.9 Kcal./mol para la metil sustitucion en 1-, 2-, 4- y 5-, respectivamente .

TABLA 2. ENERGÍAS DE PROTONACIÓN EXPERIMENTAL ( $\Delta P A_{exp.}$ ) Y  
 ----- CALCULADA ( $\sum \Delta E_p$ ) PARA PIRIDINAS MONO Y DISUSTI-  
 TUIDAS.  $\Delta E$  (1s) REPRESENTA LA ENERGÍA CALCULADA  
 DEL ORBITAL N 1s. TODOS LOS VALORES ESTÁN EN  
 KCAL./MOL Y REFERIDOS AL COMPUESTO PADRE.

SUSTITUYENTE	$\sum \Delta E_p$	$\Delta P A_{exp.}$	$\Delta E$ (1s)
H	0	0	0 (0)
2 - METIL	5.4	3.7 (3.7) (4.1)	8.9 (7.2)
3 - METIL	2.6	2.8 (2.8)	2.6 (4.4)
4 - METIL	4.1	3.7 (4.3)	3.5 (6.0)
2,3 - METIL	8.3	6.6	10.9
2,4 - METIL	9.5	7.4	12.0
2,5 - METIL	8.3	6.6	11.2
2,6 - METIL	10.9	7.6 (7.8)	17.1 (13.7)
3,4 - METIL	6.6	6.6	5.2 (8.86)
3,5 - METIL	5.5	5.4	4.4 (7.5)

- a) Valores tomados de Ref. 9, y corregidos de acuerdo al criterio de Bromilov ( vease Ref. 10 )
- b) Valores tomados de Ref. 10. Tomaremos para la mole- cula de 4-metilpiridina el valor medio de los dados en la tabla.
- c) Valores tomados de Ref. 39.
- d) Energías de enlace N 1s experimentales, tomadas de Ref. 17, relativas a la piridina .
- e) Energías de enlace N 1s estimadas a partir de las energías de los orbitales N 1s correspondientes .

TABLA 3. DENSIDADES DE CARGA YSP DEL CENTRO BASICO (  $\alpha N2$  0  $\alpha N3$  ) EN MILIELECTRONES, Y MINIMO DEL POTENCIAL ELECTROSTATICO MOLECULAR, EN KCAL./MOL, PARA METILPIRAZOLES Y METILIMIDAZOLES. TODOS LOS VALORES SON RELATIVOS AL COMPUESTO PADRE CORRESPONDIENTE .

METIL PIRAZOLES			METIL IMIDAZOLES		
SUSTITUYENTE	$\Delta \alpha N2$	$\Delta EP \text{ min}$	SUSTITUYENTE	$\Delta \alpha N3$	$\Delta EP \text{ min}$
H	0	0	H	<sup>a</sup> 0(-156)	<sup>a</sup> 0 (-134)
N - METIL	-33	-1.7	N - METIL	-7	-0.8
3 - METIL	-28	-2.4	2 - METIL	-31	-4.7
4 - METIL	-6	-1.1	4 - METIL	-26	-2.8
5 - METIL	-1	-1.1	5 - METIL	-3	-1.7
1,3 - METIL	-58	-4.1	1,2 - METIL	-37	-4.8
1,4 - METIL	-36	-2.8	1,4 - METIL	-33	-3.2
1,5 - METIL	-41	-3.0	1,5 - METIL	-6	-1.9
3,4 - METIL	-33	-3.3	2,4 - METIL	-56	-6.8
3,5 - METIL	-36	-4.1	2,5 - METIL	-33	-5.8
4,5 - METIL	-12	-2.2	4,5 - METIL	-29	-3.8
1,3,4 - METIL	-61	-5.1	1,2,4 - METIL	-59	-6.7
1,3,5 - METIL	-64	-5.4	1,2,5 - METIL	-33	-5.5
1,4,5 - METIL	-41	-3.7	1,2,4 - METIL	-32	-4.0
3,4,5 - METIL	-37	-4.6	2,4,5 - METIL	-57	-7.9
1,3,4,5 - MET.	-65	-5.9	1,2,4,5 - MET.	-57	-7.4

a) Valores relativos al pirazol .



TABLA 4 . ANGULO ENDOCICLICO CENTRADO EN EL NITROGENO  
 ----- BASICO OBTENIDO POR OPTIMIZACION INDO PARA  
 METIL PIRAZOLES Y METIL IMIDAZOLES.

METIL PIRAZOLES		METIL IMIDAZOLES	
SUSTITUYENTE	N1N2C3 (GRADOS)	SUSTITUYENTE	C2N3C4 (GRADOS)
H	103.3	H	102.8
N - METIL	105.0	N - METIL	102.3
3 - METIL	105.3	2 - METIL	105.4
4 - METIL	102.9	4 - METIL	104.9
5 - METIL	103.4	5 - METIL	102.1
1,3 - METIL	106.9	1,2 - METIL	105.1
1,4 - METIL	104.6	1,4 - METIL	104.4
1,5 - METIL	104.9	1,5 - METIL	101.6
3,4 - METIL	104.9	2,4 - METIL	107.2
3,5 - METIL	105.0	2,5 - METIL	104.6
4,5 - METIL	102.9	4,5 - METIL	104.3
1,3,4 - METIL	106.6	1,2,4 - METIL	106.9
1,3,5 - METIL	106.7	1,2,5 - METIL	104.2
1,4,5 - METIL	104.4	1,4,5 - METIL	103.8
3,4,5 - METIL	104.1	2,4,5 - METIL	106.6
1,3,4,5- METIL	106.4	1,2,4,5- METIL	106.2

TABLA 5. VALORES CALCULADOS CON UNA BASE 6-31G SOBRE  
 ----- GEOMETRIAS INDO RESSCALADAS PARA ALGUNOS METIL  
 IMIDAZOLES. TODOS LOS VALORES SON RELATIVOS AL  
 IMIDAZOL Y ESTAN EN KCAL./MOL .

COMPUESTO	$\delta\Delta E_P$	$\Delta E$ (IS)	$\Delta E$ (HOMO)	$\Delta E_n$
1-CH3 IMID.	4.4	2.6	2.6	2.7
2-CH3 IMID.	4.6	8.8	9.7	8.7
1,5-CH3 IM.	8.8	4.4	13.1	5.1
2,4-CH3 IM.	7.1	14.2	16.5	14.3

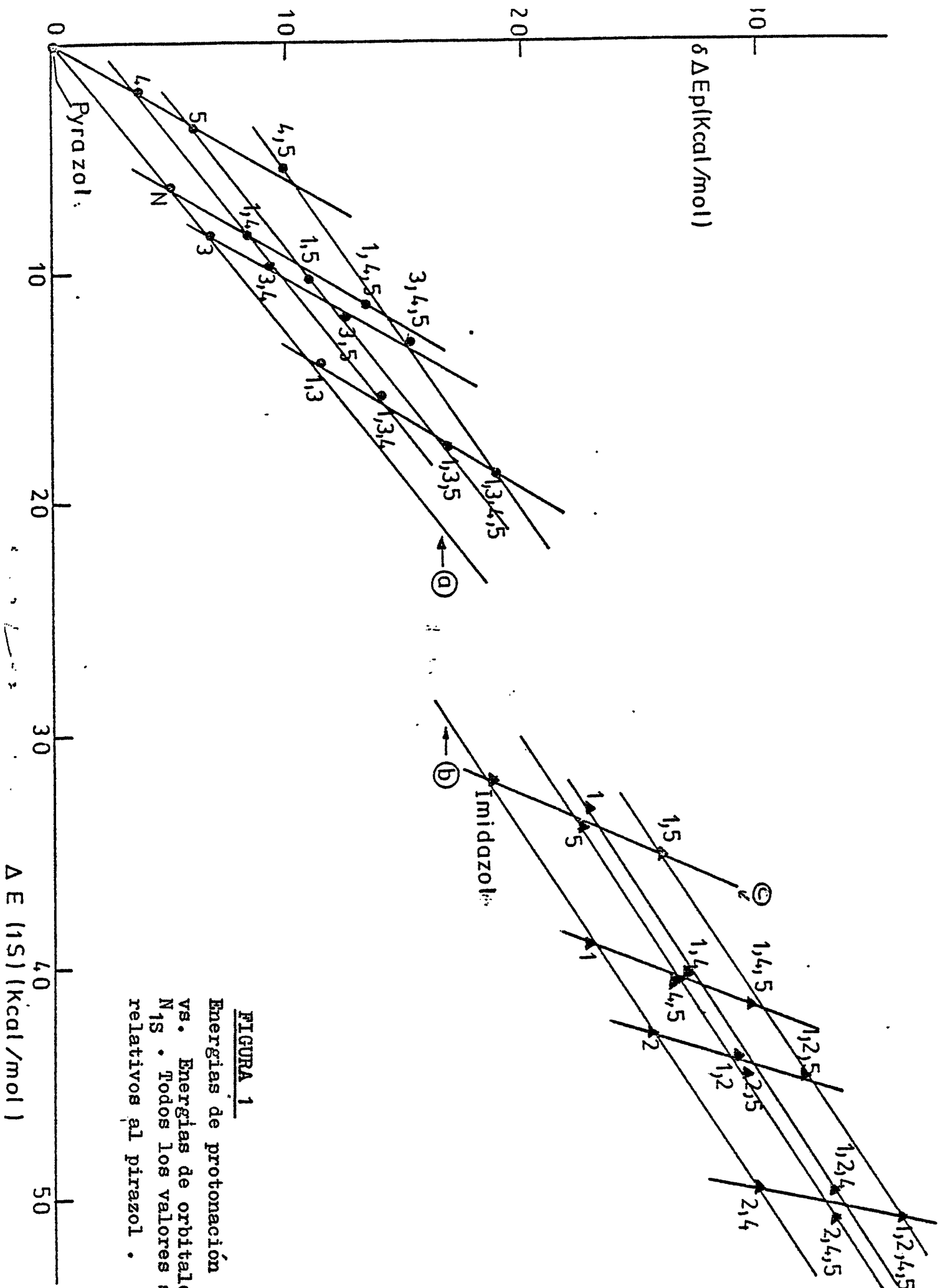
TABLA 6. VALORES DE  $\delta pK_a$  EXPERIMENTALES Y PREDICHOS PARA METIL PIRAZOLES Y METIL IMIDAZOLES. TODOS LOS VALORES SON RELATIVOS AL COMPUESTO PADRE CO - RRESPONDIENTE .

METIL PIRAZOLES			METIL IMIDAZOLES		
SUSTITUYENTE	$\delta pK_a(\text{exp.})^b$	$\delta pK_a(\text{calc.})^a$	SUSTITUYENTE	$\delta pK_a(\text{exp.})$	$\delta pK_a(\text{calc.})^a$
H	0 ( 0 ) <sup>c</sup>	0	H	0 ( 0 ) <sup>d,e</sup>	0
N - METIL	-0.43 ( -1.0 )	-0.53	N - METIL	0.13 ( -0.2 )	0.17
3 - METIL	0.80 ( 1.1 )	0.91	2 - METIL	0.85 ( 1.2 ) <sup>d,e</sup>	0.87
5 - METIL		0.82	4 - METIL	0.56 ( 0.8 ) <sup>d,e</sup>	0.53
4 - METIL	0.57 ( 0.8 )	0.51	5 - METIL		0.51
1,3 - METIL	0.30 ( 0.0 )	0.45	1,2 - METIL	1.00 ( 1.0 ) <sup>d</sup>	1.04
1,4 - METIL	-0.04 ( -0.1 )	-0.04	1,4 - METIL	0.20 ( -0.1 ) <sup>d</sup>	0.76
1,5 - METIL	0.37 ( 0.1 )	0.37	1,5 - METIL	0.70 ( 0.5 ) <sup>d</sup>	0.62
3,4 - METIL	1.39 ( 1.9 )	1.26	2,4 - METIL	1.41 ( 1.9 ) <sup>e</sup>	1.46
4,5 - METIL		1.35	2,5 - METIL		1.41
3,5 - METIL	1.60 ( 2.2 )	1.70	4,5 - METIL		1.02
1,3,4 - METIL		0.86	1,2,4 - METIL		1.61
1,3,5 - METIL	1.28 ( 1.3 )	1.31	1,2,5 - METIL		1.44
1,4,5 - METIL		0.75	1,4,5 - METIL		1.13
3,4,5 - METIL	2.11 ( 2.9 )	2.06	2,4,5 - METIL	1.96 ( 2.7 ) <sup>f</sup>	1.90
1,3,4,5 - MET.	1.75 ( 2.0 )	1.64	1,2,4,5 - MET.		1.98

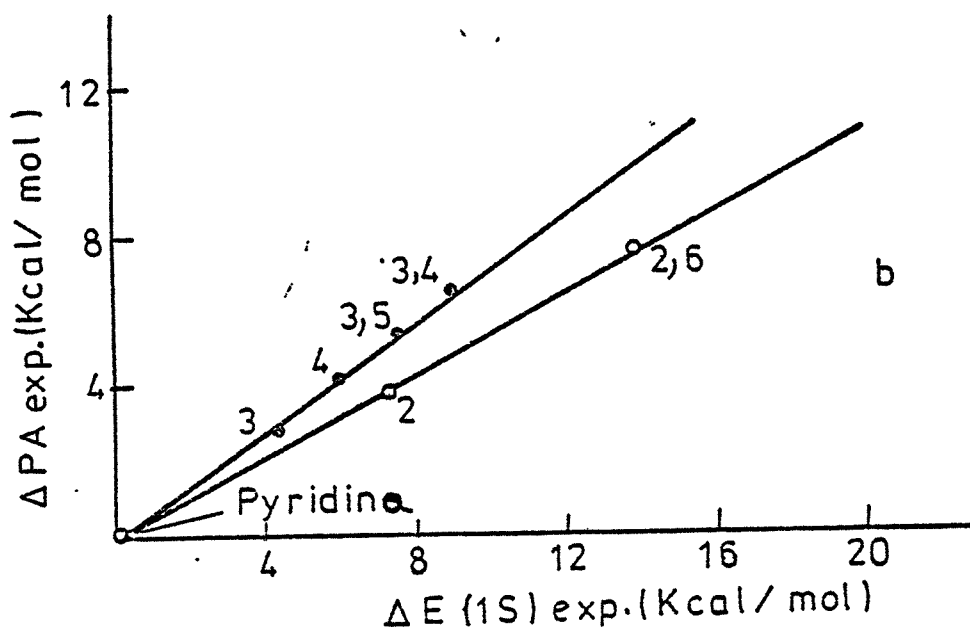
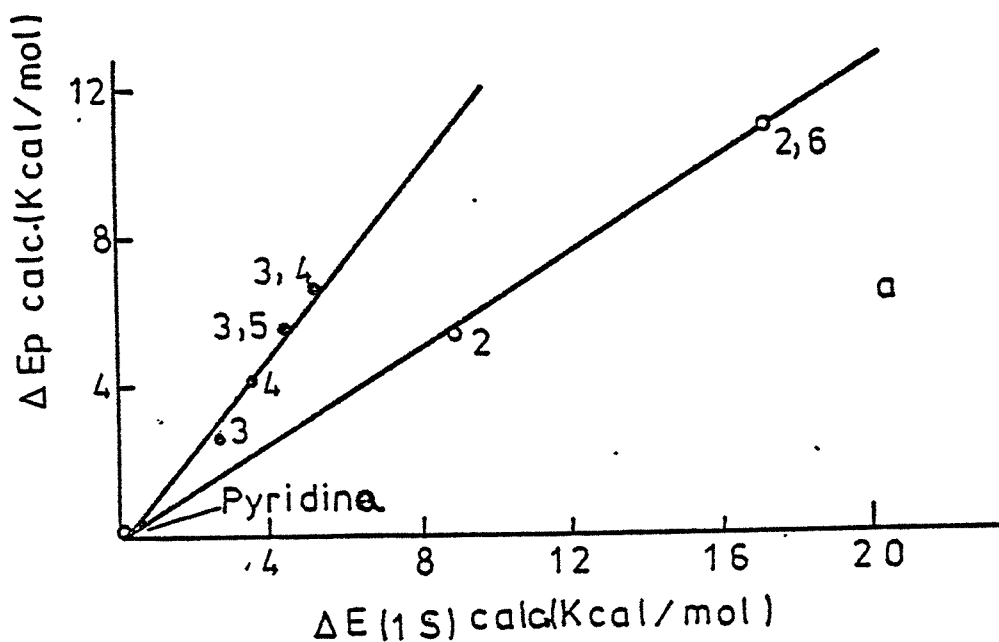
a) Valores predichos a partir de las ec. (III) a (VI) . b) Valores obtenidos de Ref. 11 .

c)  $\Delta G$  (aq.) obtenidos a partir de los correspondientes valores de  $pK_a$  exp. ( vease el texto para mas detalles ) . d) Valores tomados de Ref. 12 . e) Valores tomados de Ref. 13 .

f) Valores tomados de Ref. 38 .

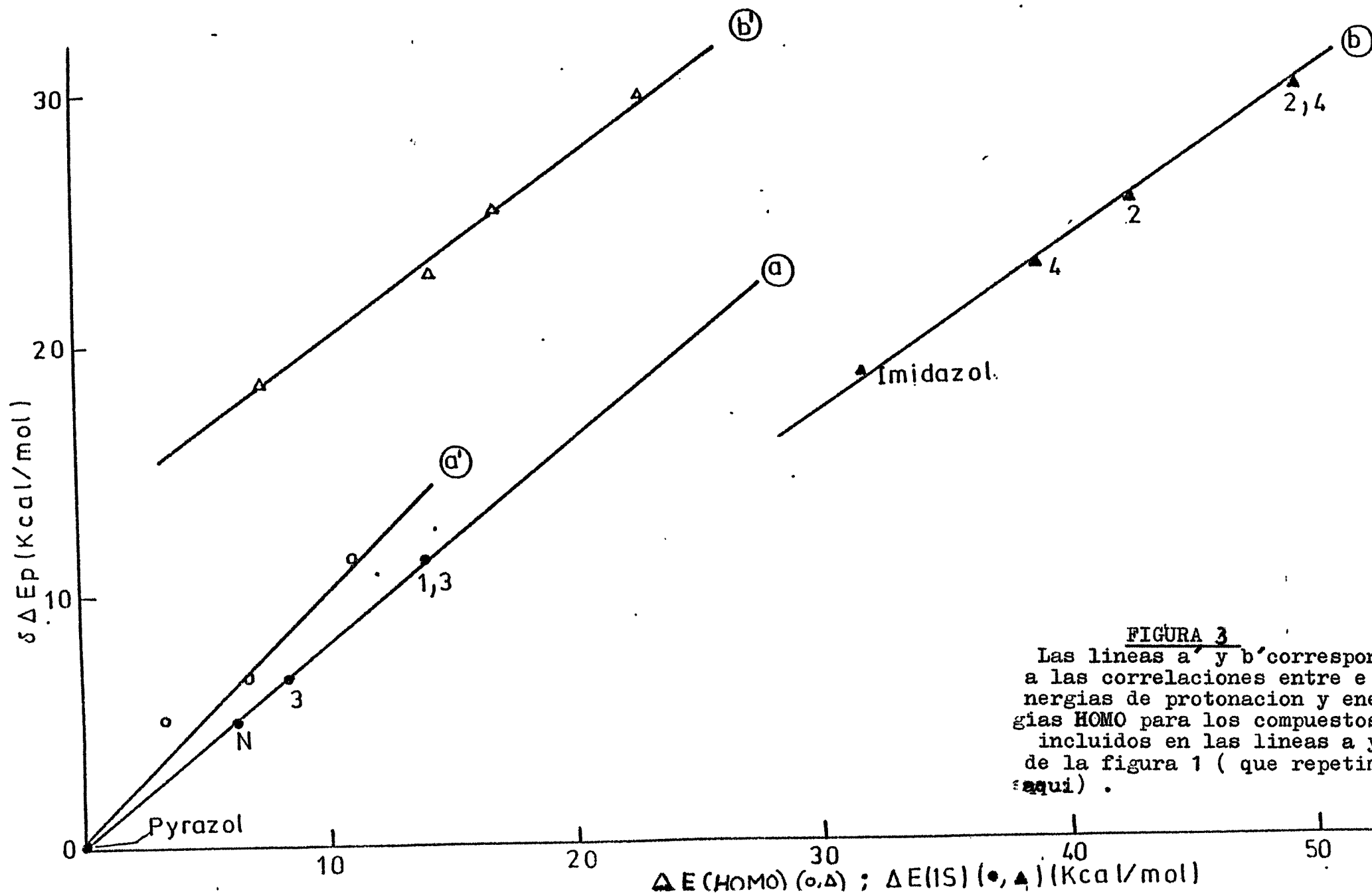


**FIGURA 1**  
Energías de protonación  
vs. Energías de orbitales  
N<sub>1s</sub>. Todos los valores son  
relativos al pirazol.



Piridinas metiladas.

**FIGURA 2** Correlaciones lineales  
Todos los valores son  
relativos a la piridina .



**FIGURA 3**  
 Las líneas a' y b' corresponden a las correlaciones entre energías de protonación y energías HOMO para los compuestos incluidos en las líneas a y b de la figura 1 ( que repetimos aquí) .

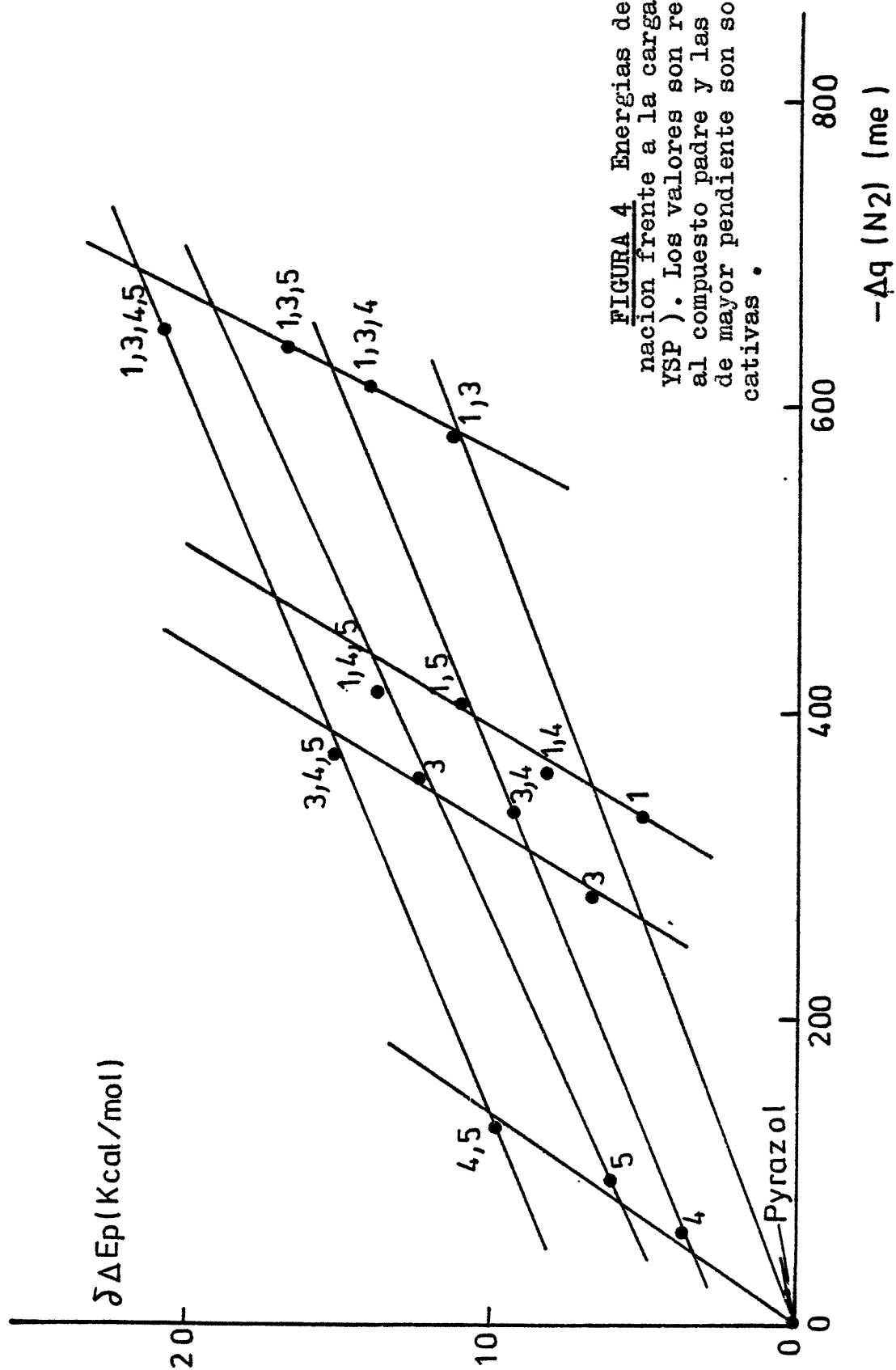


FIGURA 4 Energias de protonación frente a la carga neta (YSP). Los valores son relativos al compuesto padre y las líneas de mayor pendiente son solo indicativas.

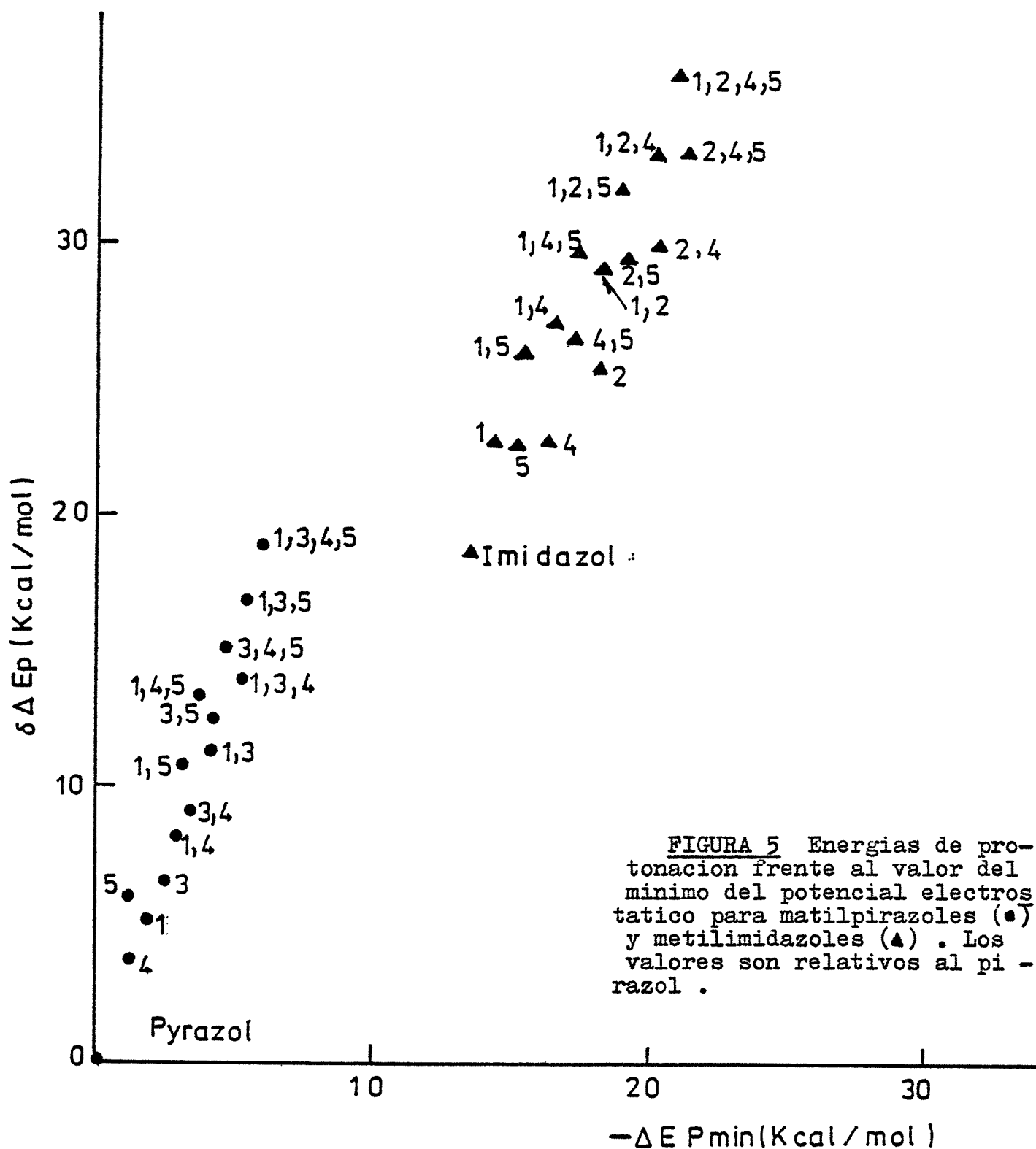


FIGURA 5 Energias de protonacion frente al valor del minimo del potencial electrostatico para matilpirazoles ( $\bullet$ ) y metilimidazoles ( $\blacktriangle$ ). Los valores son relativos al pirazol.



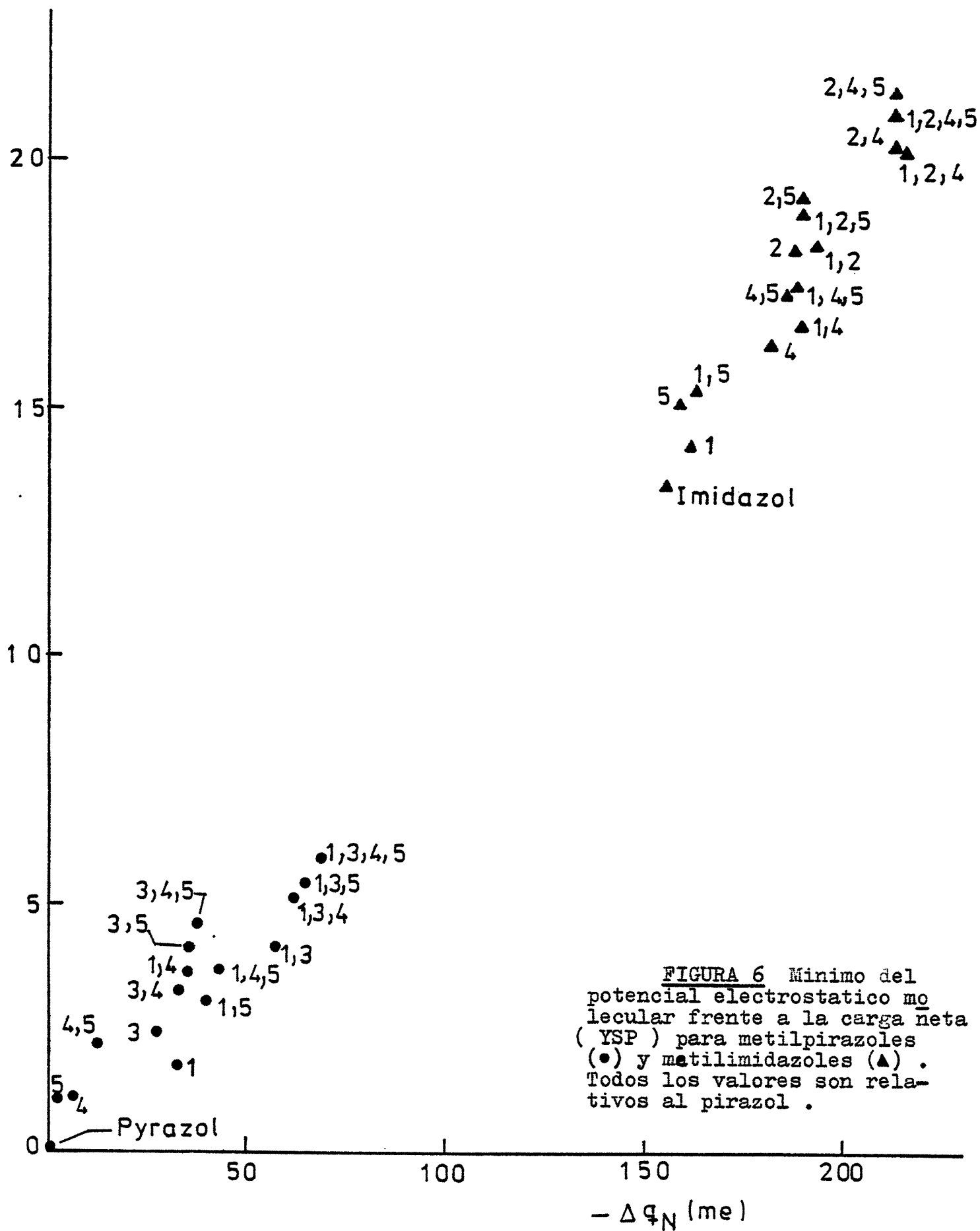
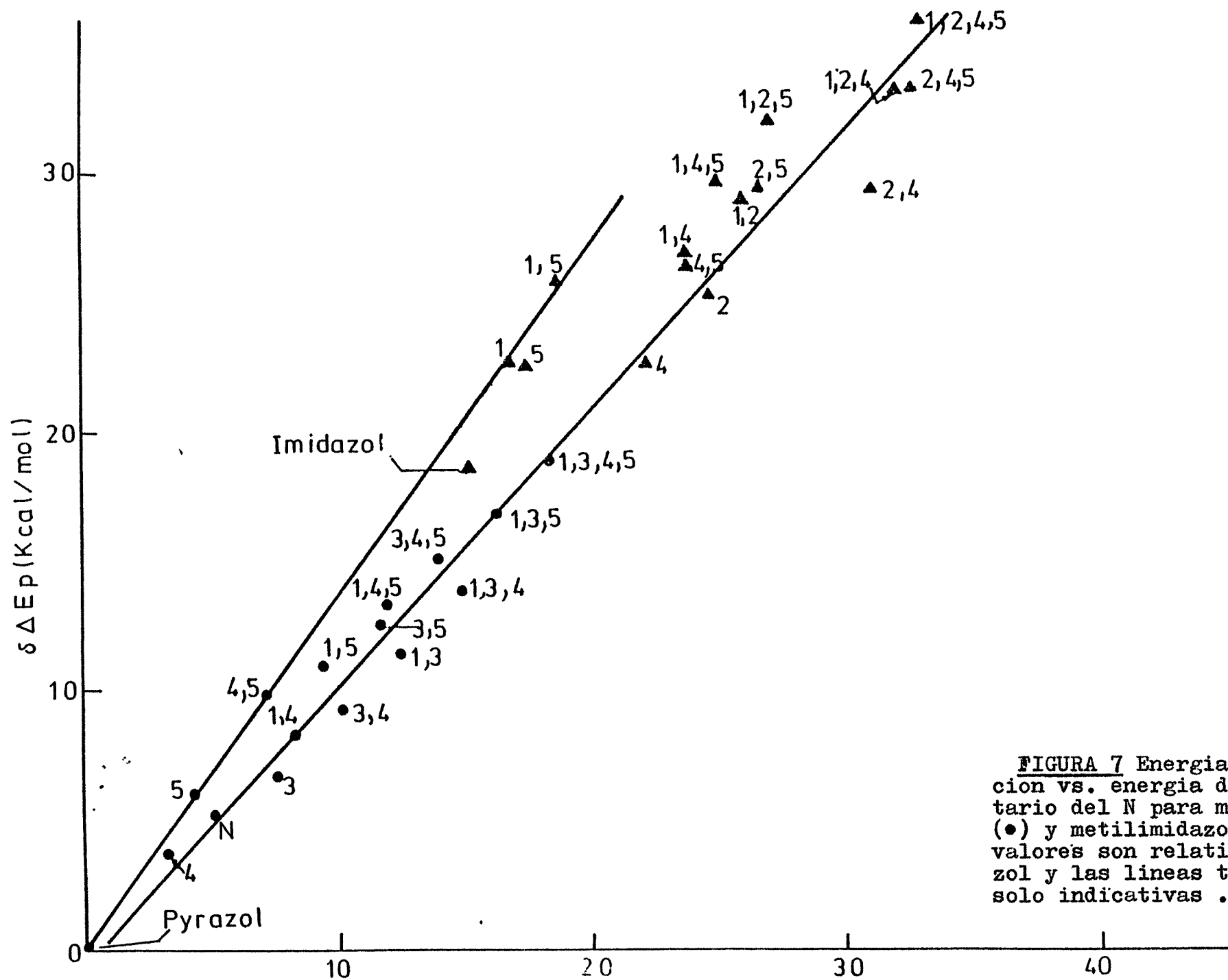
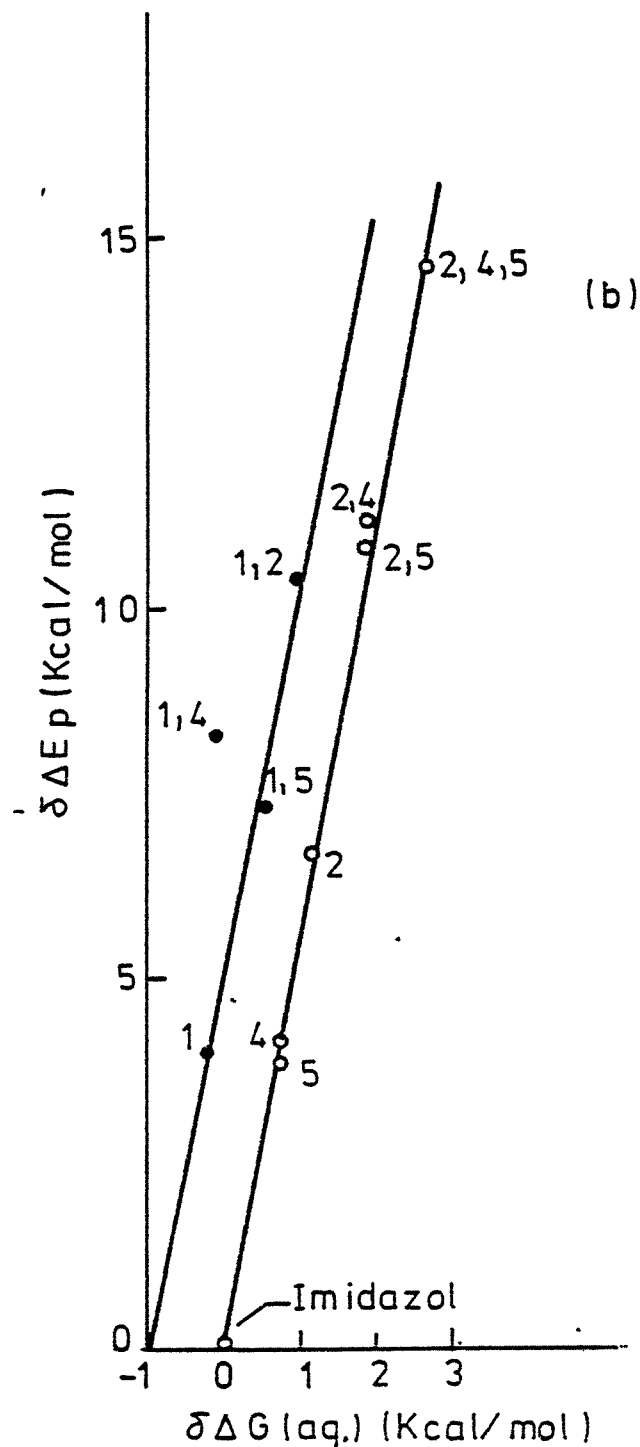
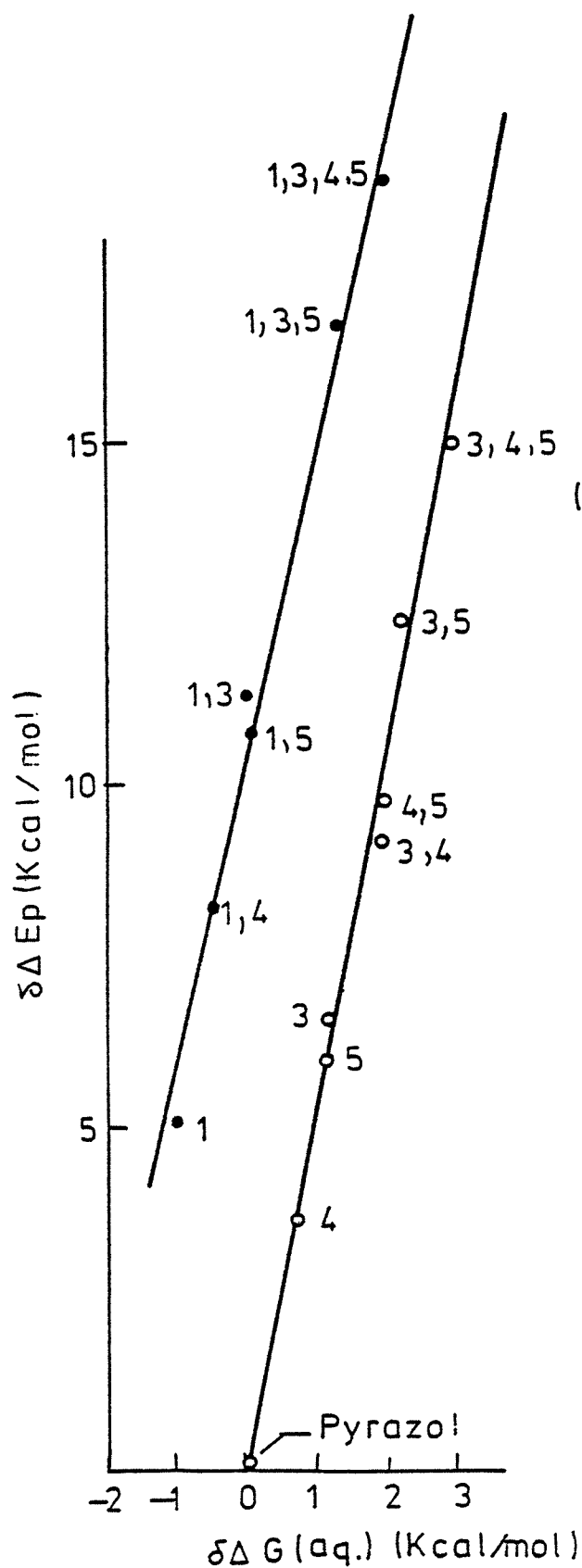


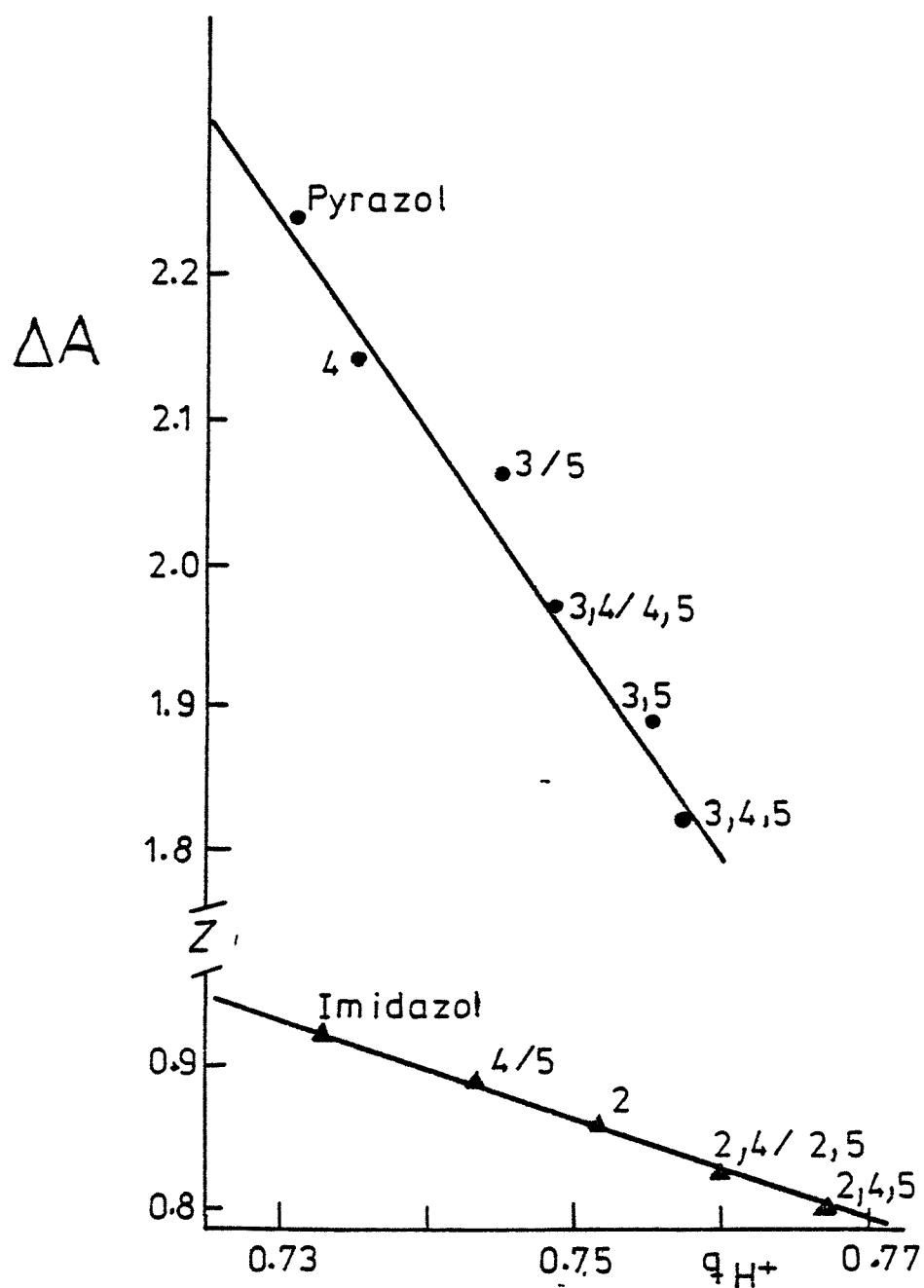
FIGURA 6 Minimo del potencial electrostatico molecular frente a la carga neta ( YSP ) para metilpirazoles (•) y metilimidazoles (▲) . Todos los valores son relativos al pirazol .



**FIGURA 7** Energías de protonación vs. energía del par solitario del N para metilpirazoles (●) y metilimidazoles (▲). Los valores son relativos al pirazol y las líneas trazadas son solo indicativas.



**FIGURA 8 .** Energías de protonación en fase gas frente a energías de protonación en fase acuosa para: a) metilpirazoles y b) metilimidazoles. Todos los valores son relativos al compuesto padre .



**FIGURA 9** . Efecto de atenuación de la basicidad en disolución acuosa por la N-metilación vs. la carga neta (Y SP ) del centro básico .

-----

Como indicamos en la introducción y el capítulo de métodos, aunque se ha dedicado gran atención a la búsqueda de relaciones lineales entre cambios energéticos inducidos por el sustituyente y la carga del centro básico únicamente se ha encontrado una correlación aproximada entre los cambios de la carga total del centro sobre el que se produce la protonación y la energía de protonación (2) (4) (5) (6).

Sin embargo, la existencia de relaciones lineales entre afinidades protónicas en fase gas y otras magnitudes relacionadas directa o indirectamente con las características del par solitario, sobre el que se fija el protón, como población electrónica de dicho hidrógeno (4), energía del par solitario del nitrógeno (3) (7) (8), valor mínimo del potencial electrostático cerca del núcleo (5) (9) (10), junto con la conclusión de Fossey (6) de que la basicidad de las aminopiridinas pone de manifiesto cierta localización del par solitario, parecen indicar que ciertas características del orbital de par solitario del centro básico (en cuya región va a fijarse el protón en el proceso de protonación) están relacionados con la basicidad intrínseca de la molécula. Como explicamos en el capítulo de métodos la carga total del centro básico no es un índice adecuado a este respecto puesto que dicha carga está afectada por interacciones con los orbitales centrados en otros átomos de dicha molécula, que enmascaran en cierta medida los cambios inducidos por el sustituyente en la carga neta.

Sería conveniente, pues, escoger un índice relacionado a la vez con el orbital de par solitario y con la densidad electrónica existente en la región ocupada por el mismo. Este índice podría ser la carga asociada a dicho par. Una medida de este índice, que en principio debería tener una relación con la basicidad intrínseca del centro básico considerado constituiría una estimación relativa de dicha basicidad. Este análisis le hemos efectuado inicialmente en la familia de los pirazoles sustituidos en 4 y 5 (ver tabla 3) donde el centro básico (N2) presenta un

par solitario de carácter  $\sigma$  que está directamente involucrado en la formación del nuevo enlace N-H en la forma protonada. La elección de la familia de los pirazoles no ha sido caprichosa, ya que "a priori" constituyen un caso desfavorable puesto que el centro básico (N2) está influenciado muy fuertemente por la presencia de otro átomo de nitrógeno vecino (N1) el cual puede, además actuar tanto como un dador típico de carga  $\pi$ , como aceptor de carga  $\sigma$ .

Por otro lado, este conjunto de compuestos proporciona un modelo adecuado para el estudio de efectos de sustituyentes alejados del centro básico ya que su acción sobre éste exclusivamente a través de la cadena de enlaces conectados con él, o través del espacio es un aspecto de la química de sustituyentes que ha recibido últimamente notoria atención y concretamente el primero de estos mecanismos ha sido puesto en duda recientemente por Gribov et al (5).

Posteriormente hemos extendido nuestro análisis a diversas moléculas que contienen el N como centro básico, imidazoles y piridinas.

El problema de la transmisión de efectos del sustituyente está relacionado directamente con la comprensión de los efectos electrónicos del sustituyente. Osabay et al (18) han mostrado mediante un tratamiento teórico a nivel semiempírico, que los efectos a través del espacio son unas 10 veces mayores que los efectos inductivos en la protonación de ácidos  $\alpha$  - W diamino.

Reynolds et al (19) y Yoder (11) han concluido que estos efectos electrostáticos a través del espacio son de tipo carga-dipolo y se dan principalmente para el ión conjugado (11). Topsom (12), (13), (14) ha propuesto un modelo teórico conocido como la aproximación de la molécula aislada para investigar la influencia sobre el centro activo del dipolo que forma el sustituyente, y con ella se ha estudiado la basicidad de alquilaminas substituidas en W (12). Para ello, las energías de protonación isodésmicas de las aminas alifáticas se aproximan mediante el reemplazamiento del compuesto correspondiente por dos moléculas aisladas, una que contiene el centro básico ( $\text{CH}_3\text{-NH}_2$ ) y otra al sustituyente ( $\text{X-CH}_3$ ), con sus átomos colocados en las mismas posiciones relativas que en la alquilamina. Los valores así obtenidos, reproducen exclusivamente o casi exclusivamente los efectos a través del espacio y su buen acuerdo con los obtenidos con la molécula sin fragmentos indican que la transmisión de los efectos inductivos a través de la cadena de enlaces no es significativa, al menos en este tipo de compuestos.

Sin embargo, al ser aplicada esta aproximación al estudio de las basicidades relativas a las anilinas (12) los resultados fueron mucho peores debido a que en este caso (moléculas aromáticas y no alifáticas) los efectos incluidos son mucho mas importantes, principalmente en la forma protonada.

Obviamente, la primera pregunta a responder es de que modo puede obtenerse una medida, al menos relativa de esta carga del par solitario. Dicha evaluación, la llevamos a cabo, tal y como se indicó en el capítulo de métodos, mediante un modelo que supone la adición de una función de par solitario (LPF), del tipo de las utilizadas por Neisius y Verhasen (20) como funciones de polarización, a una base mínima STO-3G.

Pasaremos, pues, a discutir en primer lugar los criterios seguidos para la caracterización de esta función adicional, para pasar posteriormente a analizar si la nueva base así definida (STO-3G+LPF) presenta algún comportamiento patológico. Junto a este análisis será preciso también determinar el grado de transferibilidad de dicha función, ya que su rango de aplicabilidad está íntimamente relacionado con dicha transferibilidad. Por último, será necesario estudiar si efectivamente esta carga local, la carga asociada a la función de par solitario, refleja de un modo físicamente correcto los efectos del sustituyente, tanto cuando estos ocurren predominantemente a través del espacio, como si tienen lugar a través de la cadena de enlaces que unen al sustituyente con el centro básico.

#### Optimización de la posición y exponente de la LPF.

-----

Un primer problema para proceder a dicha optimización fue cómo determinar la región del par solitario, para poder situar allí la LPF. El único criterio unívoco de determinar esta región consiste en efectuar una localización de orbitales moleculares, seleccionar de entre ellos el que corresponde al par solitario y calcular la posición de su centroide. Como en nuestro caso el par solitario es tipo  $\sigma$  y está perfectamente localizado, un buen criterio sería situar la LPF en la línea que une el centroide con el átomo de nitrógeno y optimizar su posición a lo largo de dicha línea. Obviamente existen dos límites a priori para delimitar el rango en que debe moverse dicha LPF:

- a) Por una parte no es lógico pensar que su distancia al átomo de N sea mayor que la correspondiente longitud del enlace N--H<sup>+</sup> en la forma protonada.
- b) Su distancia al centro atómico no puede ser muy pequeña, por dos razones:
  - i) Si la distancia es demasiado corta, pueden presentarse redundancias en la base atómica, lo que conduciría a dependencias lineales en la misma y, por consiguiente, a falta de convergencia del propio método SCF.

ii) Si la distancia no es tan corta como para que se produzcan dependencias lineales, pero si lo suficiente para que las interacciones con los orbitales centrados sobre el correspondiente centro básico sean muy fuertes (solapamientos grandes) la carga asociada a la función adicional participaría notoriamente de la del centro básico, produciendo fuertes distorsiones en la distribución electrónica.

Los correspondientes O.M.L. se obtendrán mediante el método de Foster-Boys (22) descrito en el capítulo de Métodos.

A la hora de optimizar esta función de base adicional son dos los parámetros a determinar: exponente y posición. Debe notarse sin embargo la finalidad peculiar de esta función. En efecto, en los cálculos estándar dichas funciones se incluyen para describir fenómenos de polarización, por lo que en las correspondientes optimización se utiliza como criterio la energía. Sin embargo ello conduce a posiciones óptimas muy próximas al núcleo lo que nos situaría en las condiciones ii) del apartado b) indicado más arriba. En consecuencia, en nuestro caso particular el criterio para la optimización será un compromiso entre buscar la energía mínima y la máxima carga asociada con esta función medida con el método de Mulliken.

Al no existir ningún criterio "a priori" para determinar el exponente para estos casos optamos por partir del valor 0.8 dada por Neisius y Verhagen para funciones de par solitario (20), optimizadas respecto a la energía, para átomos de nitrógeno.

Nuestro primer problema en el cálculo SCF al incluir una función no centrada en el átomo fue la elección de un adecuado "initial guess" para garantizar la convergencia en un número pequeño de ciclos del proceso iterativo SCF.

La primera posibilidad consistiría en emplear el método de diagonalización hamiltoniano del "core" pero este procedimiento no siempre da buenos resultados, precisamente en sistemas del tipo que nos ocupa, donde pueden aparecer un número grande de degeneraciones en la matriz del hamiltoniano del core (a consecuencia de la no inclusión de los términos de repulsión electrónica) lo que puede falsear la configuración de partida, hecho que suele traducirse en fuertes oscilaciones y no-convergencia del proceso iterativo. Por este motivo Pople y colaboradores implementaron para este tipo de sistemas un "initial-guess" basado en el método de Huckel y que muestra un excelente comportamiento para moléculas aromáticas. Resulta, pues, interesante conservar, en la medida de lo posible, este tipo de "initial guess" mediante las adecuadas modificaciones. Por ello nos propusimos modificar este método para el caso de funciones no centradas en los átomos.



Inicialmente debimos determinar los valores correctos de los terminos diagonales de la matriz de Huckel que implican las funciones de enlace (ya que las extradiagonales se determinan normalmente a partir de estos). Empleamos los valores -0.3 para la parte S y -0.1 para la parte P de la función de par solitario, valores que anteriormente nos habran dado buenos resultados para moléculas como el dioxirano y dicianuro de carbonilo con bases "split-valence" con funciones de enlace y funciones de anillo (21).

La elección de este "initiel guess" produjo convergencia en todos los casos en que se empleó y en un número de ciclos identico o solo superior en 1 al necesario cuando se empleaba únicamente una base STO-3G. Algunos ejemplos se dan en la tabla 1.

Emplearemos este tipo de "initiel guess" en todos los calculos con LPF que efectuaremos en esta memoria.

La carga recosida por esta función de exponente 0.8, en la molécula de pirazol, era negativa, lo cual era físicamente absurdo y corroboraba uno de los defectos conocidos del método de Mulliken. Unicamente pasó a ser positiva a distancias superiores a 2.4 u.a. del átomo de Nitrógeno, lo cual es una distancia superior a la distancia N-H<sup>+</sup> en la forma protonada, y es un hecho bien conocido que el par solitario, al tener un carácter P menor que el orbital del enlace N-H<sup>+</sup> está mas cercano al átomo de Nitrógeno que el correspondiente orbital 0 enlazante. Además, el alejamiento de la LPF iba acompañado de un aumento de la energía total del sistema.

Decidimos situar la LPF a 2.4 u.a. del nitrógeno y variar el exponente. Haciendo mas difusa la función del par solitario se consiguió recoser en ella mas carga a la vez que disminuía la energía lo cual apoyaba la dirección en que nos moviamos. El valor optimo respecto a la energía se encontró para un exponente igual a 0.20. El tercer paso fue mover la LPF hacia el N manteniendo dicho exponente. La energía fue disminuyendo, pero la carga recosida también aunque como puede verse en la tabla 2 siempre es positiva y mayor de 0.15 electrones, lo cual tenia cierto sentido físico.

Determinada así la posición óptima, se procedió a una reoptimización del exponente (manteniendo fija la posición de la función) en orden a buscar la carga máxima, que condujo a un valor de 0.1 en el exponente. Con este valor obtenido se hizo ya un último barrido, moviendo dicha función en un entorno centrado a 1 Å del centro básico y buscando la posición de energía mínima, que proporcionó

una carga de 0.22 e para una distancia de 0.85 Å respecto del centro básico, con un empeoramiento de la energía inferior al 3% respecto a la obtenida con exponente 0.2.

Los valores así obtenidos se refieren a la molécula de pirazol. La optimización se repitió para los derivados fluorados sustituidos en 4 y 5 no observándose desviaciones significativas ni en la posición, ni en el exponente, por lo que los valores antes indicados se mantuvieron constantes para toda la familia de pirazoles estudiados en este capítulo y para las demás familias de moléculas que investigaremos en el curso de esta memoria.

Este resultado es, por otra parte, aceptable. En efecto, físicamente una función de exponente 0.1 es una función bastante difusa. Ello supone que cubre una amplia región del espacio sobre la que se mide la carga, es decir la práctica totalidad de la región donde está contenido el orbital de par solitario, lo cual favorecerá su transferibilidad a moléculas en las que el par sea ligero, pero no excesivamente diferente, por su posición, con tal de que responda a una similar hibridación.

#### COHERENCIA DE LA BASE STO-3G+LPF

-----

Como ya indicamos antes, la siguiente etapa exige establecer si la nueva base STO-3G+LPF presenta algún comportamiento anómalo y si por consiguiente, es una base "equilibrada". Es este un hecho de cierta relevancia, puesto que el propio Mulliken ha demostrado (23) que bases que conducen prácticamente a energías comparables (23) para un determinado sistema, conducen sin embargo a descripciones marcadamente diferentes de la función de distribución electrónica y a la postre a muy diferentes distribuciones de carga.

Con anterioridad ya hemos dado un índice que no manifiesta ninguna anomalía para la nueva base, en lo que se refiere a su convergencia, que como se indicó se alcanza en el mismo número de ciclos que la base sin ampliar.

El segundo test fundamental lo constituye la corroboración de que la nueva base es "size consistent".

Presentamos en la tabla 3 las energías obtenidas para las diferentes moléculas neutras incluidas en este estudio usando la base STO-3G y la base STO-3G+LPF. Evidentemente, y para cada sustituyente, la energía baja al añadir la LPF a la base STO-3G (principio variacional) pero siempre en cantidades similares para los compuestos pirazólicos sustituidos en 4 o en 5, y para los diferentes tipos de sustituyentes.

Esta tendencia es sistemática en las demás familias bajo estudio en esta memoria, como puede verse también en la tabla 4 para el caso de las piridinas e imidazoles.

Un tercer test interesantes se centro en el estudio de como afecta la inclusión de la LPF en la base al orbital molecular de par solitario de la molecula. hay dos aspectos a considerar:

- 1) Variación de la distancia del centroide del orbital molecular localizado al átomo de nitrógeno.
- 2) Participación de la LPF en el O.M. de par solitario y en los demas orbitales moleculares.

Obviamente este análisis requiere la localización de orbitales de la molecula neutra, pero empleando la base ampliada STO-3G+LPF. Presentamos las distancias del centroide del orbital molecular localizado de par solitario al centro basico (N) en la tabla 5 para un amplio conjunto de heterociclos de 5 y 6 miembros.

Podemos observar que con la base STO-3G, la distancia es practicamente constante dentro de una misma familia de moléculas. Las unicas variaciones producidas dentro de una familia, son menores de centésimas de unidad atomica y se deben a que la variación en la hibridación del átomo de N debido a la sustitución  $\beta$  y  $\gamma$  es muy pequeña, lo cual implica similitud en las caracterisiticas de hibridación del orbital de par, y nos da una indicación en favor de la transferibilidad de la correspondiente LPF dentro de familias de moleculas con heterátomo (N) de similares características.

Sin embargo y aunque la LPF por su exponente difuso nos de una medida coherente de la variación de la carga en la región de par solitario a pesar de que se produzcan leves variaciones en la hibridación del heteroátomo, tales variaciones no son despreciables al considerar un tipo de N (anillos de 5) u otro (anillos de 6). La diferencia entre los orbitales de par solitario entre ambas familias hace prever que las correlaciones entre basicidades intrínsecas y cargas del par solitario serán distintas para moleculas con N de distinta hibricación una para nitrógeno del tipo de la piridina y otra para nitrógenos pertenecientes a anillos de 5 (pirazoles e imidazoles).

El caso de las moléculas sustituidas en orto, que dejaremos aparte, es algo mas complicado debido a la fuerte variación de la hibridación del átomo de N como consecuencia del efecto del sustituyente, ademas de otros efectos que afectan a la medida de la  $\alpha$ LPF por nuestro método y que expondremos mas adelante.

La adición de la base STO-3G de la LPF provoca un alejamiento del centroide el átomo de nitrógeno, pero sigue siendo constante dentro de cada tipo de N (0.78 en anillos de cinco y 0.80 en anilllos de 6). Esto indica dos cosas:

- 1) No se producen distorsiones anormales en la posición del centroide al incluir la LPF en la base pues todos los centroides se alejan la misma cantidad (unos 0.12 u.a.) respecto a la posición obtenida con la base STO-3G, manteniéndose la diferencia en las distancias entre anillos de 5 y anillos de 6, y manteniéndose las ligerísimas variaciones que esta distancia experimentaba con el sustituyente.
- 2) Se mantienen, por tanto, las distancias constantes dentro de cada familia: La LPF respeta las características del orbital sobre el que se centra.

La explicación de la variación en la posición del centroide responde a un sencillo efecto de carga. Es un hecho conocido (21) (25) (26) que las funciones de enlace (las cuales son similares en naturaleza a la LPF empleada por nosotros) provocan un desplazamiento de carga a las regiones en donde se encuentran centradas.

Este desplazamiento al estar nuestra LPF centrada a 0.85 Å del nitrógeno provoca un alejamiento de la carga que la LPF extrae (principalmente, como veremos seguidamente de la capa de valencia del N) lo cual explica sencillamente, el distanciamiento del centroide.

Presentamos en la tabla 6 la participación de los orbitales de la LPF en el orbital molecular de par solitario del heterátomo.

La participación de la LPF en los demás orbitales moleculares es prácticamente despreciable.

El hecho de que la LPF participe principalmente en el orbital molecular de par solitario sobre el que se centra, es una indicación mas a favor de la no distorsión de la descripción molecular por la LPF.

El coeficiente promedio de participación de las tres orbitales P en el orbital molecular localizado de par solitario no excede del 10%, de la del orbital S.

Este resultado es difícil de prever, "a priori" puesto que el carácter moderadamente direccional del orbital de par solitario podría hacer pensar, en principio, en una mayor participación de los componentes P de la LPF. Nuestros resultados revelan lo contrario, y por consiguiente cabe esperar que la descripción que se pretende pueda efectuarse, con menor costo, utilizando una LPF que sea exclusivamente una función S.

Otro hecho a indicar, a partir del desplazamiento del centroide del O.M.L. de par solitario y de la participación de la LPF en éste es que la LPF altera un poco (pero siempre en igual medida) el orbital de par solitario. Es decir, al situar una LPF en la región del par se produce una cierta migración de carga (21, 25, 26) hacia esa zona, lo que puede traducirse en un ligero incremento (no completamente físico) de la carga allí localizada.

El hecho de que este efecto sea practicamente constante dentro de nuestro modelo, minimiza completamente su incidencia sobre los resultados.

El análisis del caracter equilibrado de esta base puede hacerse de un modo mas sistemático investigando si la adición de la LPF introduce alguna distorsión en la distribución de carga de la molecula. En la tabla 7 se an las cargas de cada átomo de diferentes moleculas de pirazoles empleando las bases STO-3G y STO-3G +LPF. La carga en cada uno de los distintos centros es la misma practicamente, salvo en el centro básico (N2), en cuya vecindad est'a situada la LPF.

Tras una inspección de las poblaciones orbitales (algunos casos ilustrativos están en la tabla 8) se observa que la LPF afecta unicamente a las poblaciones asociadas con los orbitales de capa de valencia, mientras que la capa interna no cambia.

Esto implica que la población electrónica de la LPF mide realmente (aunque en terminos relativos) la carga localizada en la región de valencia del centro básico, de la que participa el par solitario.

Examinemos sesuidamente la carga medida sobre el átomo de N que soporta el par solitario al incluir la LPF en la base y compararemos con las medidas con la base STO-3G. Los resultados están en la tabla 9.

Como ya indicamos la LPF roba carga del átomo de N vecino y principalmente de su capa de valencia. Sin embargo la suma de las cargas de la LPF con la del átomo de N es liseramente mayor que la que contenia el N con la base STO-3G. La diferencia proviene de la carga sustraída de otras regiones de la molecula (es sabido que el metodo de Mulliken es muy sensible a los cambios de base), aunque esta sustracción esta aqui distribuida por igual por toda la molecula y no distorsiona la distribución molecular (como vimos en la tabla 7).

Por consiguiente no hemos encontrado ningun comportamiento anormal en nuestro conjunto de base tanto mediante la observación de la energía, como de la convergencia del proceso SCF, el análisis de O.M. localizados o de la distribución de carga obtenida.

Queda todavia por responder a la última pregunta planteada al principio de esta sección: ¿Describe esta carga local los efectos del sustituyente cuando éstos tienen lugar exclusivamente a través del espacio o a través de la cadena de enlaces? No obstante, para mayor claridad respondremos este analisis al final de la siguiente sección.

## Correlaciones encontradas

Todos los cálculos siguientes han sido efectuados sobre geometrías optimizadas INDO reescaladas como se indicó en el capítulo de métodos (15). La energía de protonación la hemos calculado (como en capítulos precedentes) como la diferencia de energías, obtenidas con la base STO-3G únicamente, entre las formas protonada y no protonada.

Todas las magnitudes calculadas se dan en la tabla 10. Si examinamos primeramente la posible correlación entre la carga total neta del centro básico  $q_N$ , y la energía de protonación (relativa al valor del pirazol), encontraremos la siguiente ecuación:

$$\Delta E_p = 638.61 q_N - 4571.0 \quad (I)$$

$$r^2 = 0.833, \quad \sigma = 4.1 \text{ Kcal/mol}$$

Esta recta está dibujada en la figura 1.

Tal y como indicamos (y de acuerdo con la bibliografía (17)) la correlación no es muy buena y presenta una notable dispersión. Hay desviaciones muy significativas, sobre todo en los compuestos cuyo sustituyente tiene un marcado carácter polar (nitro, ciano y fluor). Sin embargo debe indicarse que la correlación dada por la ecuación 1 es mucho mejor que la encontrada por Gribov et al (5) para los mismos compuestos. Esto es una señal de que, al contrario de lo supuesto por estos autores, el empleo de geometrías optimizadas puede ser fundamentalmente a la hora de calcular este tipo de correlaciones.

En la figura 2 presentamos la correlación de la energía de protonación frente al valor del potencial electrostático molecular calculado mediante las ecuaciones de Srebrenik et al (16) en el mínimo cercano al centro básico. Es importante el hecho de que dicho mínimo está situado en la misma región en que definimos la posición óptima de la LPF. Como era de esperar la correlación es mucho mejor que la anterior empleando cargas totales y las desviaciones antes indicadas aparecen claramente corregidas. Esto muestra, como ya indicó Gribov (5), que el potencial electrostático molecular es un índice más sensible a la influencia de un sustituyente lejano que la distribución electrónica alrededor del centro básico. Sin embargo, debemos señalar especialmente que la correlación entre el mínimo del potencial electrostático y la energía de protonación es bilineal, siendo las pendientes distintas para sustituyentes "dadores" que para aceptores de electrones. Un comportamiento similar ha sido observado anteriormente por Taft, Topsom et al (4) al considerar la correlación entre afinidades protonicas calculadas de anilinas y bencenos sustituidos frente a la carga del átomo de hidrógeno en la forma ácida.

A continuación presentamos en la figura 3 la correlación encontrada entre la carga medida en la región del par solitario ( $\alpha_{LFF}$ ) y la energía de protonación. La ecuación ajustada por mínimos cuadrados es:

$$\Delta E_p = 586.29 \alpha_{LFF} - 126.62 \quad r^2 = 0.971, \sigma = 1.5 \text{ Kcal/mol} \quad (II)$$

Esta correlación es muy buena, indicando que estos cambios en la carga local reflejan los cambios debidos al sustituyente en las energías del correspondiente proceso de transferencia protónica.

La bondad de esta correlación plantea de nuevo la cuestión de si la transmisión de los efectos del sustituyente tiene lugar a través de la cadena de enlaces que conecta el sustituyente con el centro de reacción, ya que cuando los efectos a través del espacio son no despreciables, como ocurre en la evaluación del potencial molecular electrostático, las correlaciones son bilineales y no únicas. No obstante creemos que es fácil explicar este resultado. Es cierto, y todos los resultados reportados en la literatura lo ilustran claramente, que el mínimo de este potencial es una aceptable medida de la basicidad del centro sobre el que se encuentra. Sin embargo, no es tan evidente que este mínimo refleje exclusivamente las características de dicho centro básico (5), dado que está afectado por el propio sustituyente.

De hecho, el potencial electrostático,  $\phi(\vec{r}_i)$  en el punto  $\vec{r}_i$  se define como:

$$\phi(\vec{r}_i) = \int \rho(r) |\vec{r}_i - \vec{r}|^{-1} d\tau$$

donde  $\rho(r)$  es la función de densidad electrónica de primer orden. Por esto, el valor del potencial en un punto dado del espacio disminuye lentamente con la distancia y, en consecuencia, aunque está afectado principalmente por la distribución electrónica que está cercana físicamente al punto del espacio que estamos considerando, también lo está por la de otros centros atómicos, entre ellos el sustituyente. Obviamente la densidad electrónica neta en éste es de signo opuesto según se trate de dadores o aceptores de electrones y por consiguiente su efecto sobre el mapa de potencial electrostático también lo será, lo que explica convenientemente que la pendiente de las correlaciones lineales sea diferente para un tipo de sustituyentes que para otros.

De acuerdo con estos argumentos, el sustituyente (aun cuando esté separado por dos o más enlaces del centro básico) afecta al valor del potencial electrostático en dicha región.

Analícemos más de cerca la presunta de si la transmisión de los efectos del sustituyente tiene lugar a través de la cadena de enlaces que conecta el sustituyente y el centro de reacción, o tiene lugar a través del espacio. Pensamos que este aspecto del problema merece un análisis más detallado.

En principio los efectos de campo y los efectos inductivos deben influir simultáneamente en la basicidad del tipo de compuestos estudiado. En consecuencia la presunta fundamental es: ¿Reproduce adecuadamente la carga del par solitario, definida aquí, estos efectos? La buena correlación obtenida entre  $\Delta E_p$  y QLPF parece indicar una respuesta afirmativa, pero queda todavía otra presunta por contestar: ¿Reproduce esta carga local estos efectos cuando uno de ellos es claramente predominante? es decir ¿Reproduce estos efectos en aquellas circunstancias donde la estructura molecular impide claramente la conjugación del sustituyente con el sistema  $\pi$ .

Para contestar a esta presunta hemos efectuado algunos cálculos más dentro de la aproximación de la molécula aislada de Topsom. Para ello hemos escogido como ejemplo los pirazoles sustituidos en 5. En estos cálculos el centro básico se simula mediante un grupo  $=\ddot{N}H$  que está unida a un grupo metileno y el sustituyente X lo está a un grupo metilo aislado. Los átomos pesados están situados en las mismas posiciones relativas que en el correspondiente pirazol sustituido (véase los esquemas III y IV).

Las energías de protonación correspondientes se obtuvieron del modo indicado antes (diferencia entre las energías de las formas protonada (IV) y no protonada III) y se han representado en la figura 4 frente a los valores obtenidos para las correspondientes pirazoles sustituidas en 5 y cuyos valores se presentan en la tabla 10. La correlación es muy buena cuando consideramos sustituyentes muy polares ( $-NO_2$ ,  $-CN$ ). Este hecho indica que los efectos electrostáticos a través del espacio en el equilibrio de transferencia protónica predominan notoriamente, en estos casos. Por el contrario, sustituyentes como F, Me y  $NH_2$  presentan desviaciones muy notables. Por ello podemos deducir que cuando el sustituyente es capaz de conjugarse con el sistema electrónico  $\pi$ , además de los efectos a través del espacio, aparecen otros efectos de diferente naturaleza. Esto también explica porqué, en estos casos, la energía de protonación obtenida mediante la aproximación de la molécula aislada subestima la obtenida cuando el sustituyente y el centro bajo estudio (el N) están unidos. Hechos similares han sido encontrados por Topsom (12) y por Topsom, Taft et al (13) en compuestos análogos.

Hemos representado en la figura 5 la carga del par solitario, relativo al compuesto no sustituido, para la molécula aislada ( $\Delta q_{LPI}$ ) frente a la carga del par solitario del correspondiente pirazol sustituido, ( $\Delta q_{LPF}$ ). El valor de  $\Delta q_{LPI}$  se ha corregido para poder considerar el hecho de que, en la aproximación de la molécula aislada, tiene lugar una ligera transferencia de carga desde el fragmento que contiene el sustituyente al que contiene el centro básico. Esta es una corrección indicada en la bibliografía (12), y es importante hacer notar que la cantidad de carga transferida depende no solo de la distancia entre el sustituyente y el centro básico, como dice Topsom (12), sino además es función de la naturaleza del sustituyente. Encontramos que esta carga varía entre 91 milielectrones para  $X=H$  a 54 milielectrones cuando  $X=NO_2$ .



Volviendo a la figura 5 encontraremos que la correlación entre las cargas del par solitario para los Pirazoles sustituidos en 5 y para los pares  $\text{CH}_2=\text{NH}/\text{X}-\text{CH}_3$  es paralela a la encontrada para las energías de protonación. La correlación es buena para sustituyentes muy polares ( $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ), indicando que en estos casos la carga del par solitario refleja efectos a través del espacio exclusivamente. En el caso de sustituyentes como F, Me y  $\text{NH}_2$ , las desviaciones son significativas y muestran que  $\Delta\alpha\text{LPF}$  refleja efectos a través del anillo ausentes en el caso de  $\Delta\alpha\text{LPF}$  (IM) (molécula aislada).

Estos hechos reciben confirmación cuando se considera la correlación entre la energía de protonación de la de la molécula aislada ( $\Delta E_p$  (IM) frente a la carga de la función de par solitario de dicha molécula ( $\alpha\text{LPF}$  (IM), dibujada en la figura 6. Esta correlación es tan buena como la encontrada entre  $\Delta E_p$  y  $\Delta\alpha\text{LPF}$  para las moléculas de 5-Pirazoles presentada en la fig. 3, es decir cuando los cálculos se hacían con moléculas sin fragmentar. Esto implica que cuando los factores predominantes que afectan a la basicidad intrínseca del centro básico son debidos a efectos de campo electrostático, la función de par solitario es un índice adecuado para predecir basicidades intrínsecas.

Para finalizar, debe indicarse que la carga del par solitario obtenida mediante la aproximación de la molécula aislada es del mismo orden que la obtenida en los Pirazoles sustituidos en 5, lo cual es una indicación más de la estabilidad del conjunto de base empleada.

De acuerdo con nuestra discusión previa podríamos esperar una buena correlación lineal con la población del átomo hidrógeno unido al centro básico en el ácido conjugado (4). Esta población debe ser función de la cantidad de carga disponible en esta región (para ser transferida al protón), y esta carga es lo que nosotros hemos definido como carga del par solitario.

No obstante, la cantidad de carga transferida desde la base al protón desnudo depende también de otros factores, principalmente interacciones carga-dipolo y carga dipolo inducido, que dependen comúnmente del sustituyente. Como consecuencia, tales correlaciones son frecuentemente bilineales y solo válidas dentro de cada familia de compuestos.

Por ello podemos afirmar que esta carga local definida por nosotros refleja correctamente los cambios inducidos por el sustituyente en la energía de protonación dentro de una familia de compuestos y proporciona una interpretación física de las correlaciones existentes entre energías de protonación y, por ejemplo, mínimo del potencial electrostático en la molécula no protonada, o carga del átomo de hidrógeno unido al centro básico en la forma protonada.

Bibliografía. Capítulo 4.

- 1) Catalán, De Paz, Yáñez y Elsuero. J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 108, (1984), 161.
- 2) Catalán, De Paz, Yáñez y Elsuero. J. Am. Chem. Soc. 106, (1984), 6552.
- 3) Catalán, Mo, Perez y Yanez. J. Am. Chem. Soc. 101, (1979) 6250.
- 4) Heher, Taasepera, Topsom, Taft, J. Am. Chem. Soc. 103, (1981) 1344.
- 5) Gribov, Savvin, Reichstat, Orlov. J. Mol. Struct. (THEOCHEM) 88, (1982) 171.
- 6) Fossey, Loupy, Strcelecka. Tetrahedron 37, (1981) 1935.
- 7) Staley, Kleckner, Beuchamp. J. Am. Chem. Soc. 98, (1976) 2018.
- 8) Lee, Jolly, Bakke, Weiss, Verkade. J. Am. Chem. Soc. 102, (1980) 2631.
- 9) Catalán y Yáñez. J. Am. Chem. Soc. 100, (1978) 1398
- 10) Scrocco y Tomasi. Top. Curr. Chem. 42, (1973) 95.
- 11) Yoder y Yoder. J. Am. Chem. Soc. 102, (1980) 1245.
- 12) Topsom. J. Am. Chem. Soc. 103, (1981) 39.
- 13) Topsom, Taasepera, Sumerhays, Hehre, Pross, Radom, Taft. J. Org. Chem. 46, (1981) 891.
- 14) Topsom. Acc. Chem. Res. 16, (1983) 292.
- 15) Catalán, Pérez y Yáñez. Tetrahedron, 38, (1982) 3693.
- 16) Srebrenick, Weinstein, Pauncz. Chem. Phys. Lett. 20, (1973) 419.
- 17) Catalán, Pérez y Elsuero. Heterocycles. 20, (1983) 1717.
- 18) Osapay y Naray-Szabo. J. Mol. Struct. (Theochem). 92, (1983) 57.
- 19) Reynolds, Modro, Mezey. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, (1977) 1066.
- 20) Neisius y Veraghaden. Chem. Phys. Lett. 78, (1981) 147.

- 21) José Luis García De Paz. Memoria de Licenciatura.  
U.A.M. Marzo 1982.
- 22) Boys in P.O.Lowdin ed. Quantum Theory of Atoms  
Molecules and the Solid State. Academic Press. New  
York. (1966) pag 253 .
- 23) Mulliken y Politzer. J. Chem. Phys. 55, (1971) 5135 .
- 24) Daudel, Karpuz, Komutza, Goddard, Csizmadia. Chem.  
Phys Lett. 44, (1976) 197 .
- 25) De Paz y Yáñez . Theoretica Chim. Acta ( Berl.) 64,  
(1983) 57 .
- 26) Jarvie, Rauk y Edmiston. Can. J. Chem. 52, (1974)  
2778 .

TABLA 1. CICLOS NECESARIOS PARA OBTENER LA CONVERGENCIA DEL PROCESO  
SCF CON EL PROGRAMA GAUSSIAN-70 CON LAS BASES STO-3G Y  
STO-3G + LPF .

MOLECULA	CICLOS STO-3G	CICLOS STO3G + LPF
PIRAZOL	8	9
TRIMETIL PIRAZOL	9	10
2-NH2 PIRAZOL	9	9
3,5 DIMETIL PIRAZOL	9	10
IMIDAZOL	7	9
5-CN IMIDAZOL	16	16
5-NH2 IMIDAZOL	8	8
5-NO2 IMIDAZOL	11	11
5-F IMIDAZOL	8	8
2-NO2 IMIDAZOL	14	14
PIRIDINA	9	8
4-CN PIRIDINA	13	13
3-CN PIRIDINA	13	14
4-NH2 PIRIDINA	9	8
3-NH2 PIRIDINA	9	8
4-NO2 PIRIDINA	10	10
3-NO2 PIRIDINA	13	12

TABLA 2. RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL PROCESO DE OPTIMIZACION  
 ----- DE EXPONENTE Y POSICION DE LA FUNCION DE PAR SOLITARIO  
 PARA LA MOLECULA DE PIRAZOL ( BASE STO-3G + LPF ) ,

EXPONENTE	DISTANCIA AL N EN U.A.	ENERGIA (HARTREES)	CARGA DE LA LPF
0.8	2.0	-221.981438	-0.034
0.8	2.2	-221.977853	-0.006
0.8	2.4	-221.975278	-0.010
0.8	2.6	-221.975517	0.017
1.2	2.4	-221.973480	0.007
0.4	2.4	-221.982708	0.046
0.2	2.4	-222.001770	0.192
0.1	2.4	-221.974459	0.008
0.2	2.2	-222.004272	0.193
0.2	2.0	-222.007137	0.188
0.2	1.8	-222.010461	0.176
0.2	1.6	-222.041330	0.155
0.1	2.2	-222.026250	0.253
0.1	2.0	-222.029361	0.247
0.1	1.8	-222.032522	0.238
0.1	1.6	-222.034290	0.218

TABLA 3. ENERGIAS OBTENIDAS CON LAS BASES STO-3G Y STO3G + LPF  
 ----- PARA DIVERSOS PIRAZOLES SUSTITUIDOS, EN U. A. .

MOLECULA	BASE STO-3G	BASE STO-3G + LPF
PIRAZOL	-221.97074	-222.03429
4-CH3 PIRAZOL	-260.55053	-260.61424
5-CH3 PIRAZOL	-260.55557	-260.61992
4-F PIRAZOL	-319.42515	-319.48686
5-F PIRAZOL	-319.42621	-319.48968
4-NH2 PIRAZOL	-276.28261	-319.34551
5-NH2 PIRAZOL	-276.28805	-276.35388
4-CN PIRAZOL	-312.51841	-312.57878
5-CN PIRAZOL	-312.51739	-312.57664
4-NO2 PIRAZOL	-422.65908	-422.71832
5-NO2 PIRAZOL	-422.65562	-422.71348

TABLA 4. ENERGIAS OBTENIDAS CON LAS BASES STO-3G Y STO3G + LPF  
 ----- PARA DIVERSAS PIRIDINAS E IMIDAZOLES, EN U. A. .

MOLECULA	BASE STO-3G	BASE STO-3G + LPF
PIRIDINA	-243.63775	-243.70111
3-CH3 PIRIDINA	-282.28171	-282.21804
3-CN PIRIDINA	-334.18236	-334.24369
3-NH2 PIRIDINA	-297.95525	-298.01804
4-CH3 PIRIDINA	-282.21941	-282.28256
4-CN PIRIDINA	-334.18207	-334.24280
4-NH2 PIRIDINA	-297.95809	-297.02364
IMIDAZOL	-221.98414	-222.05087
5-CH3 IMIDAZOL	-260.56927	-260.63539
5-CN IMIDAZOL	-312.53233	-312.59516
5-F IMIDAZOL	-319.441223	-319.50594

TABLA 5. DISTANCIA EN U. A. DEL CENTROIDE DEL OML DE PAR SOLITARIO  
 , OBTENIDO CON LAS BASES STO 3G Y STO 3G + LFF, AL ATOMO  
 DE NITROGENO, PARA DIVERSAS MOLECULAS.

MOLECULA	STO-3G	STO 3G + LFF	MOLECULA	STO 3G	STO 3G + LFF
PIRAZOL	0.6668	0.7733	PIRIDINA	0.6791	0.8059
5 NO2 PIRAZOL	0.6688	0.7660	4-CN PIRIDINA	0.6795	0.8010
5 NH2 PIRAZOL	0.6227	0.7710	4 N(CH3)2 PIRID.	0.6664	0.7968
5 F PIRAZOL	0.6647	0.7710	4-NO2 PIRIDINA	0.6681	0.7846
5 CN PIRAZOL	0.6662	0.7660	4-NH2 PIRIDINA	0.6648	0.7959
TRIMETIL PIRAZOL	0.6685	0.7310	4-F PIRIDINA	0.6772	0.8034
IMIDAZOL	0.6940	0.7565	4 CH3 PIRIDINA	0.6671	0.8064
5 NH2 IMIDAZOL	0.6472	0.7646	4 CF3 PIRIDINA	0.6683	0.7860
5 CH3 IMIDAZOL	0.6476	0.7646	3-CN PIRIDINA	0.6757	0.7974
2-CH3 IMIDAZOL	0.6572	0.7802	3-N(CH3)2 PIRID.	0.6667	0.7920
5 F IMIDAZOL	0.6479	0.7648	3-NO2 PIRIDINA	0.6655	0.7820
5 CN IMIDAZOL	0.6460	0.7564	3-CH3 PIRIDINA	0.6658	0.8055
			3-F PIRIDINA	0.6572	0.8050
			3 NH2 PIRIDINA	0.6665	0.7908



TABLA 6. PARTICIPACION DE LA LPF EN EL ORBITAL MOLECULAR  
 ----- LOCALIZADO DE PAR SOLITARIO. LA MOLECULA ESTA  
 SITUADA EN EL PLANO XY .

MOLECULA	PART. S	PART. PX	PART. PY	PART. PZ
PIRAZOL	-0.221	0.020	-0.012	0.000
5-NH2 PIRAZ.	-0.230	0.012	-0.001	0.000
3,5 DIMET.PIR	-0.231	-0.017	0.013	0.000
TRIMET. PIR.	0.231	-0.016	0.013	0.000
IMIDAZOL	0.236	-0.025	0.001	0.000
5-NH2 IMID.	-0.235	0.023	-0.001	0.000
5-CN IMIDAZ.	-0.227	0.026	-0.002	0.000
2,5 DIMET.IM.	-0.247	0.025	0.004	-0.002
TRIMET. IMI.	-0.256	0.024	-0.001	-0.003
5-F IMIDAZ.	-0.234	0.025	-0.001	0.000
PIRIDINA	0.219	-0.000	-0.003	0.000
4-CN PIRID.	0.213	0.000	0.004	0.000
4-NH2 PIRID.	-0.229	0.000	0.007	0.006
4-N(CH3)2 PI.	-0.230	0.002	-0.007	0.007
4-F PIRIDINA	0.218	0.000	0.004	0.000
3-CN PIRID.	0.212	0.000	0.003	0.000
3-NH2 PIRID.	0.212	0.000	0.003	-0.002
3-N(CH3)2 PI.	-0.222	0.001	0.000	0.000
3-F PIRIDINA	0.215	-0.001	0.002	0.000

TABLE 7. DISTRIBUCION DE CARGA ( EN MILIELECTRONES ) OBTENIDA PARA FIRALES SUSTITUIDOS EN 4- Y 5- USANDO :  
A) UNA BASE STO 3G , B) USANDO UNA BASE STO 3G + LPP .

MOLECULA	N1		N2		C3		C4		C5		X	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
FIRALOL	-225	222	159	40	-4	+2	+31	+46	-109	109	+74	+86
4-ME FIRAZ.	-228	224	161	42	-6	+2	-32	31	+27	+40	+23	+27
5-M3 FIRAZ.	225	223	160	41	-8	+2	-110	113	+102	+119	+37	+46
4-F FIRAZ.	218	216	146	-35	25	6	+95	+95	+13	+17	-126	117
4-F FIRAZ.	-246	-243	162	-43	+7	+20	-133	-132	+240	+255	-119	-106
4-NH2 FIRAZ.	-225	223	152	-37	-21	+3	+68	+68	0	+15	-45	-33
5-NH2 FIRAZ.	-240	238	-173	-48	+4	+3	-138	139	+211	+227	28	8
4-CN FIRAZ.	-219	-218	-145	-37	+19	+30	-49	-48	+63	+74	107	-93
5-CN FIRAZ.	209	208	-130	28	-3	+2	75	79	+85	+100	96	73
4-NO2 FIRAZ.	214	214	140	36	+20	+40	+36	+36	+66	+77	242	238
5-NO2 FIRAZ.	210	209	-122	25	+1	+2	-70	75	+170	+184	233	222

TABLA 8. POBLACIONES ELECTRONICAS ASOCIADAS CON LOS ORBITALES CENTRADOS  
 EN EL CENTRO BASICO (N2) PARA ALGUNOS PIRAZOLES SUSTITUIDOS EN  
 4 Y 5, MEDIDAS POR EL METODO DE MULLIKEN, USANDO :  
 A) UNA BASE STO 3G , B) USANDO UNA BASE STO 3G + LFF .

ORBITAL	PIRAZOL		4 ME PIRAZ.		5 F PIRAZ.		4-CN PIRAZ.		5 NO2 PIRAZ	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
1 S	1.996	1.995	1.996	1.995	1.996	1.995	1.996	1.995	1.996	1.995
2 S	1.670	1.650	1.672	1.650	1.669	1.648	1.672	1.654	1.669	1.657
2PX	0.951	0.950	0.958	0.955	0.947	0.946	0.948	0.948	0.958	0.954
4FY	1.376	1.296	1.368	1.289	1.365	1.286	1.368	1.292	1.382	1.307
2PZ	1.164	1.149	1.167	1.151	1.184	1.168	1.161	1.148	1.116	1.110
LFF	0.218	-	0.222	--	0.217	--	0.196	-	0.179	-

TABLA 9. CARGAS MEDIDAS POR EL METODO DE MULLIKEN PARA  
DIVERSAS MOLECULAS .

MOLECULA	$\alpha$ N2 STO-3G	$\alpha$ N2 STO-3G+LPF	$\alpha$ LPF	$\alpha$ N2 + $\alpha$ LPF
PIRAZOL	7.159	7.040	0.218	7.258
4-CH3 PIR.	7.161	7.042	0.222	7.264
5-CH3 PIR.	7.160	7.041	0.223	7.264
4-NH2 PIR.	7.152	7.037	0.216	7.253
5-NH2 PIR.	7.173	7.048	0.235	7.283
4-CN PIR.	7.145	7.037	0.196	7.233
5-CN PIR.	7.130	7.028	0.190	7.128
IMIDAZOL	7.262	7.133	0.251	7.384
2-CH3 IMI.	7.288	7.141	0.264	7.405
5-CH3 IMI.	7.269	7.133	0.254	7.387
4-NH2 IMI.	7.261	7.128	0.252	7.380
5-CN IMI.	5.258	7.133	0.227	7.360
PIRIDINA	7.244	7.143	0.195	7.338
4-CH3 PIR.	7.246	7.143	0.203	7.346
4-NH2 PIR.	7.264	7.154	0.218	7.372
4-NME2 PIR	7.267	7.155	0.222	7.377
4-CN PIR.	7.226	7.135	0.177	7.312
3-CH3 PIR.	7.246	7.145	0.198	7.343
3-NH2 PIR.	7.234	7.137	0.194	7.331
3-NME2 PIR	7.236	7.137	0.196	7.333
3-CN PIR	7.236	7.144	0.175	7.319

TABLA 10. MAGNITUDES CALCULADAS PARA PIRAZOLES SUSTITUIDOS EN  
4- Y 5- .

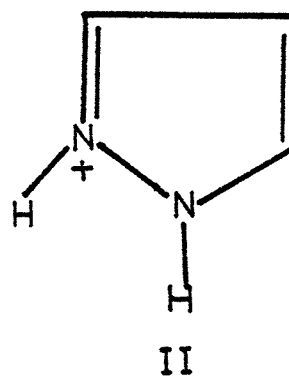
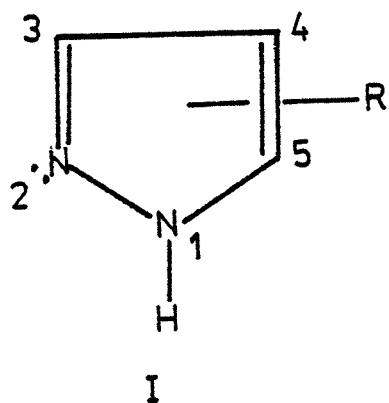
PIRAZOL	$\Delta E_P$ (Kcal./mol)	Q N2	PE min. en N2	Q LPF
NO SUSTIT.	0	7.1587	-84.7	0.2185
4- METIL	3.7	7.1613	-85.8	0.2217
5- METIL	6.0	7.1608	-85.8	0.2226
4- AMINO	0.2	7.1528	-84.9	0.2159
5- AMINO	12.6	7.1732	-89.5	0.2352
4- FLUOR	-6.6	7.1458	-79.8	0.2040
5- FLUOR	-1.9	7.1620	-83.2	0.2175
4- CIANO	-13.1	7.1458	-72.1	0.1961
5- CIANO	-13.7	7.1304	-69.8	0.1900
4- NITRO	-19.0	7.1403	-68.5	0.1867
5- NITRO	-19.1	7.1224	-66.3	0.1794

TABLA 6. VALORES DE  $\delta pK_a$  EXPERIMENTALES Y PREDICHOS PARA METIL PIRAZOLES Y METIL IMIDAZOLES. TODOS LOS VALORES SON RELATIVOS AL COMPUESTO PADRE CO - RRESPONDIENTE .

METIL PIRAZOLES			METIL IMIDAZOLES		
SUSTITUYENTE	$\delta pK_a(\text{exp.})^b$	$\delta pK_a(\text{calc.})^a$	SUSTITUYENTE	$\delta pK_a(\text{exp.})$	$\delta pK_a(\text{calc.})^a$
H	0 ( 0 ) <sup>c</sup>	0	H	<sup>d,e</sup> 0 ( 0 )	0
N - METIL	-0.43 (-1.0)	-0.53	N - METIL	0.13 (-0.2)	0.17
3 - METIL	0.80 ( 1.1)	0.91	2 - METIL	<sup>d,e</sup> 0.85 ( 1.2)	0.87
5 - METIL		0.82	4 - METIL	<sup>d,e</sup> 0.56 ( 0.8)	0.53
4 - METIL	0.57 ( 0.8)	0.51	5 - METIL		0.51
1,3 - METIL	0.30 ( 0.0)	0.45	1,2 - METIL	<sup>d</sup> 1.00 ( 1.0)	1.04
1,4 - METIL	-0.04 (-0.1)	-0.04	1,4 - METIL	<sup>d</sup> 0.20 (-0.1)	0.76
1,5 - METIL	0.37 ( 0.1)	0.37	1,5 - METIL	<sup>d</sup> 0.70 ( 0.5)	0.62
3,4 - METIL	1.39 ( 1.9)	1.26	2,4 - METIL	<sup>e</sup> 1.41 ( 1.9)	1.46
4,5 - METIL		1.35	2,5 - METIL		1.41
3,5 - METIL	1.60 ( 2.2)	1.70	4,5 - METIL		1.02
1,3,4 - METIL		0.86	1,2,4 - METIL		1.61
1,3,5 - METIL	1.28 ( 1.3)	1.31	1,2,5 - METIL		1.44
1,4,5 - METIL		0.75	1,4,5 - METIL		1.13
3,4,5 - METIL	2.11 ( 2.9)	2.06	2,4,5 - METIL	<sup>f</sup> 1.96 ( 2.7)	1.90
1,3,4,5 - MET.	1.75 ( 2.0)	1.64	1,2,4,5 - MET.		1.98

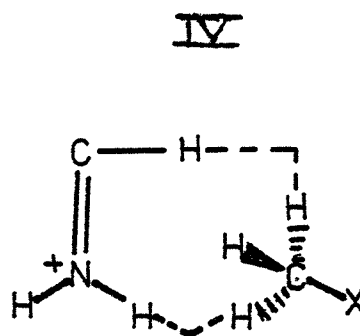
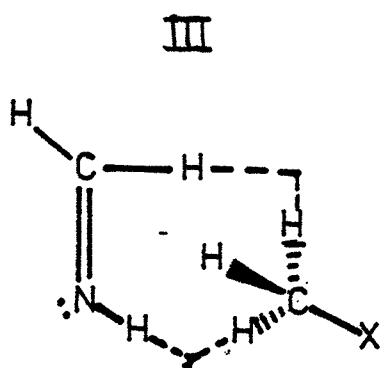
a) Valores predichos a partir de las ec. (III) a (VI) . b) Valores obtenidos de Ref. 11 .  
 c)  $\delta \Delta G$  (aq.) obtenidos a partir de los correspondientes valores de  $pK_a$  exp. ( vease el texto para mas detalles ) . d) Valores tomados de Ref. 12 . e) Valores tomados de Ref. 13 .  
 f) Valores tomados de Ref. 38 .

Pirazoles



$$\Delta E_p = E(\text{II}) - E(\text{I})$$

Molécula aislada



$$\Delta E_p(\text{IM}) = E(\text{IV}) - E(\text{III})$$

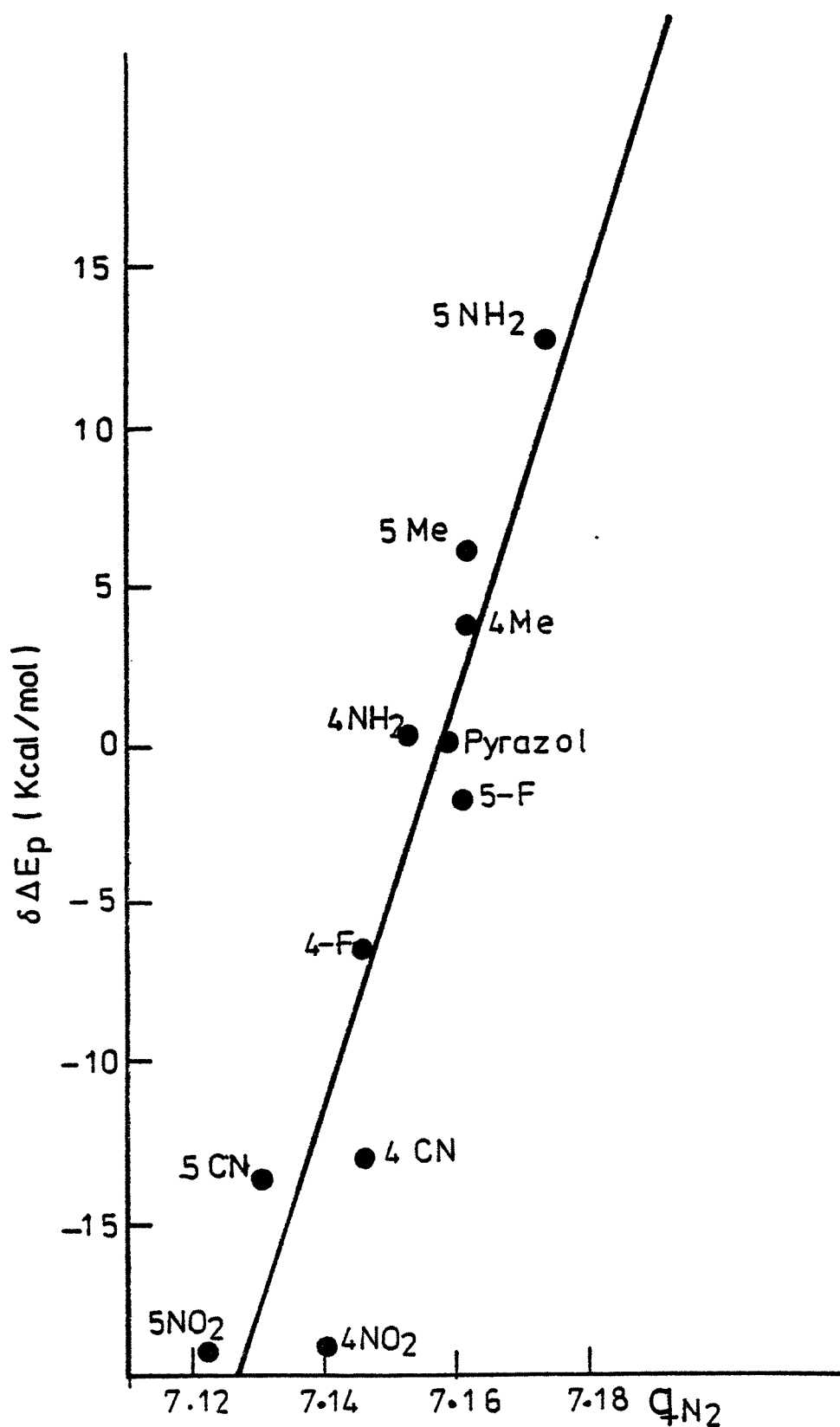


Fig.-1 Energia de protonacion frente a la carga total del centro básico ( Mulliken ) .



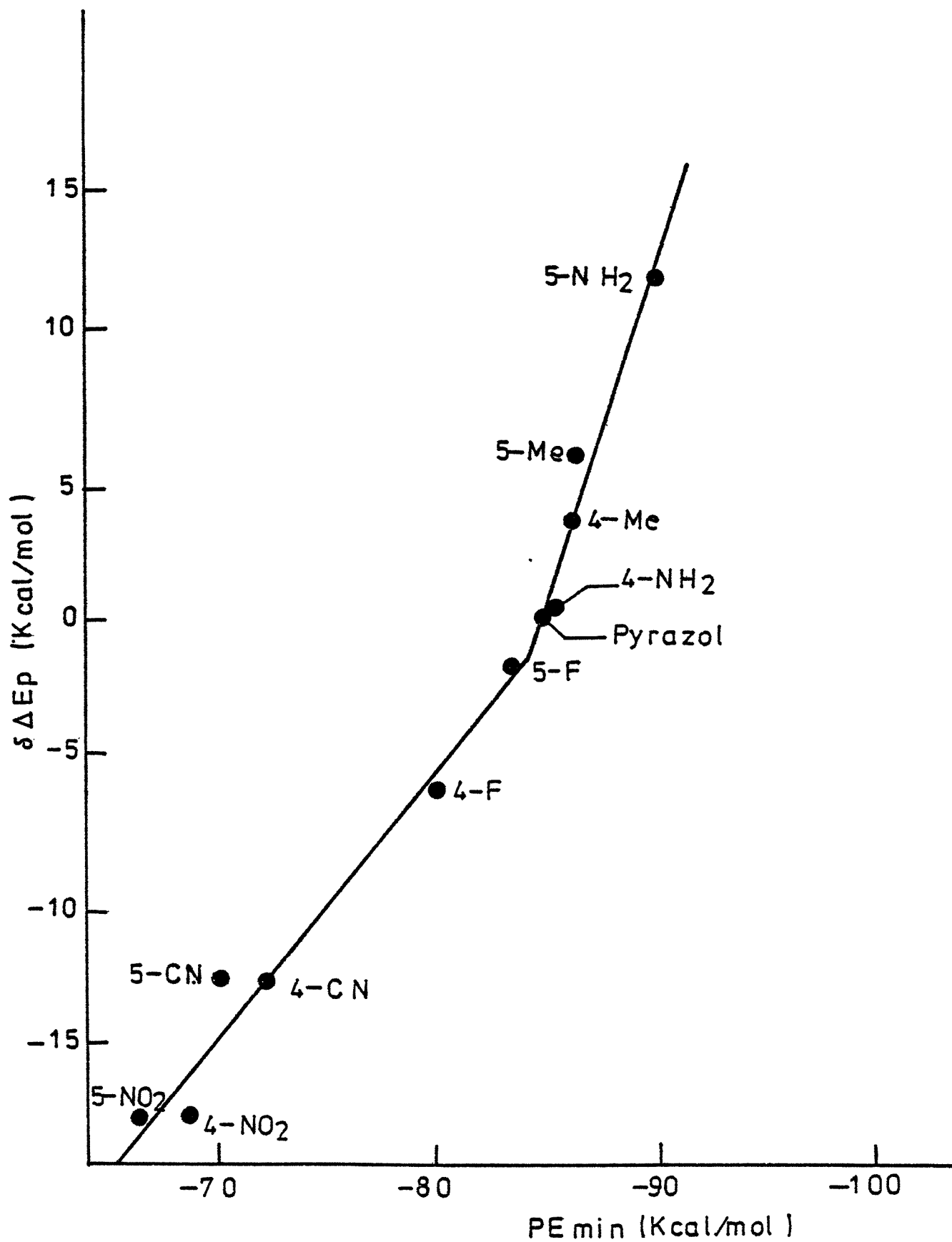


Fig.-2. Energía de protonación frente al mínimo del potencial electrostático molecular.

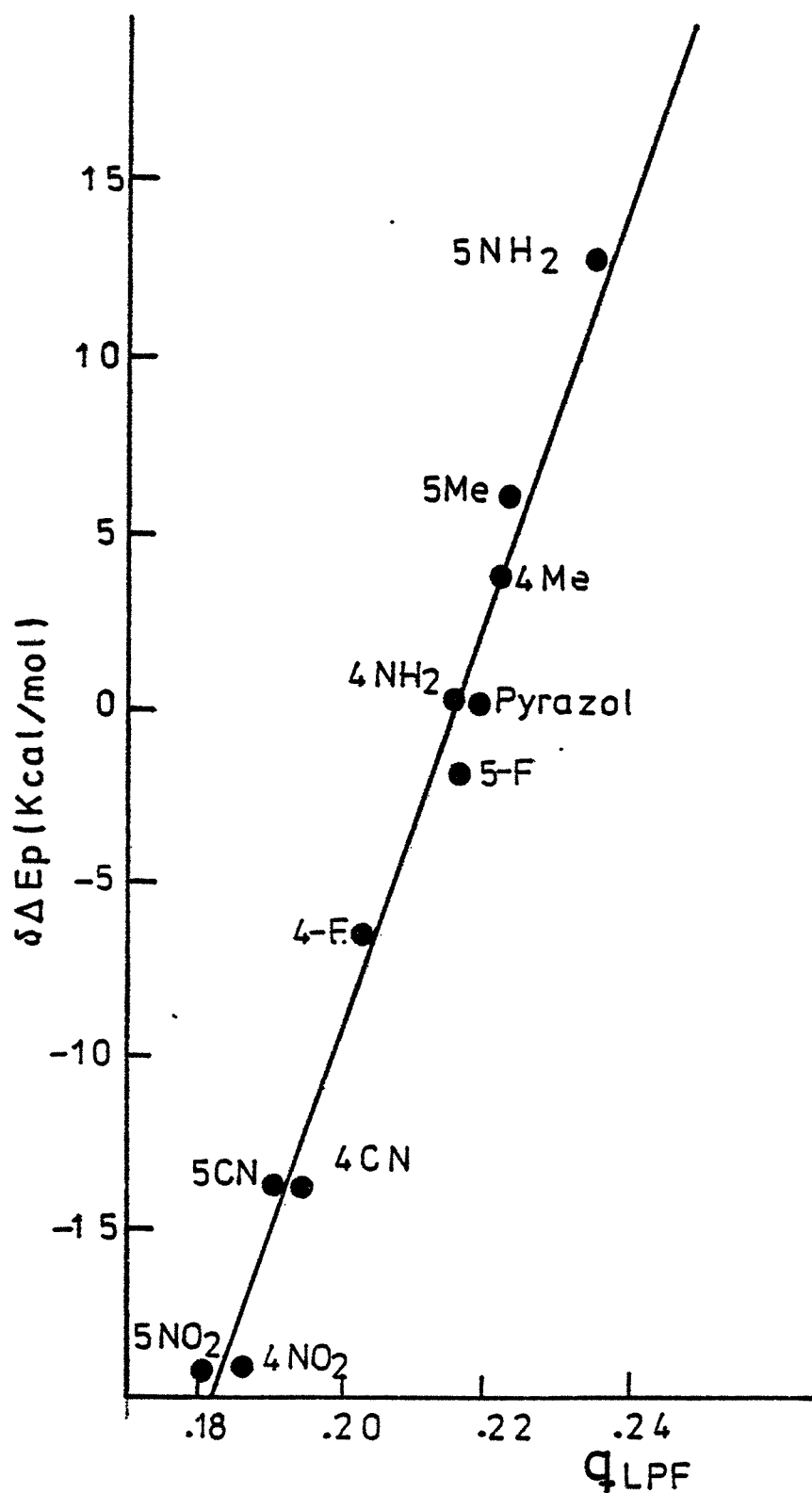


Fig.-3 Energía de protonación frente a la carga del par solitario del nitrógeno .

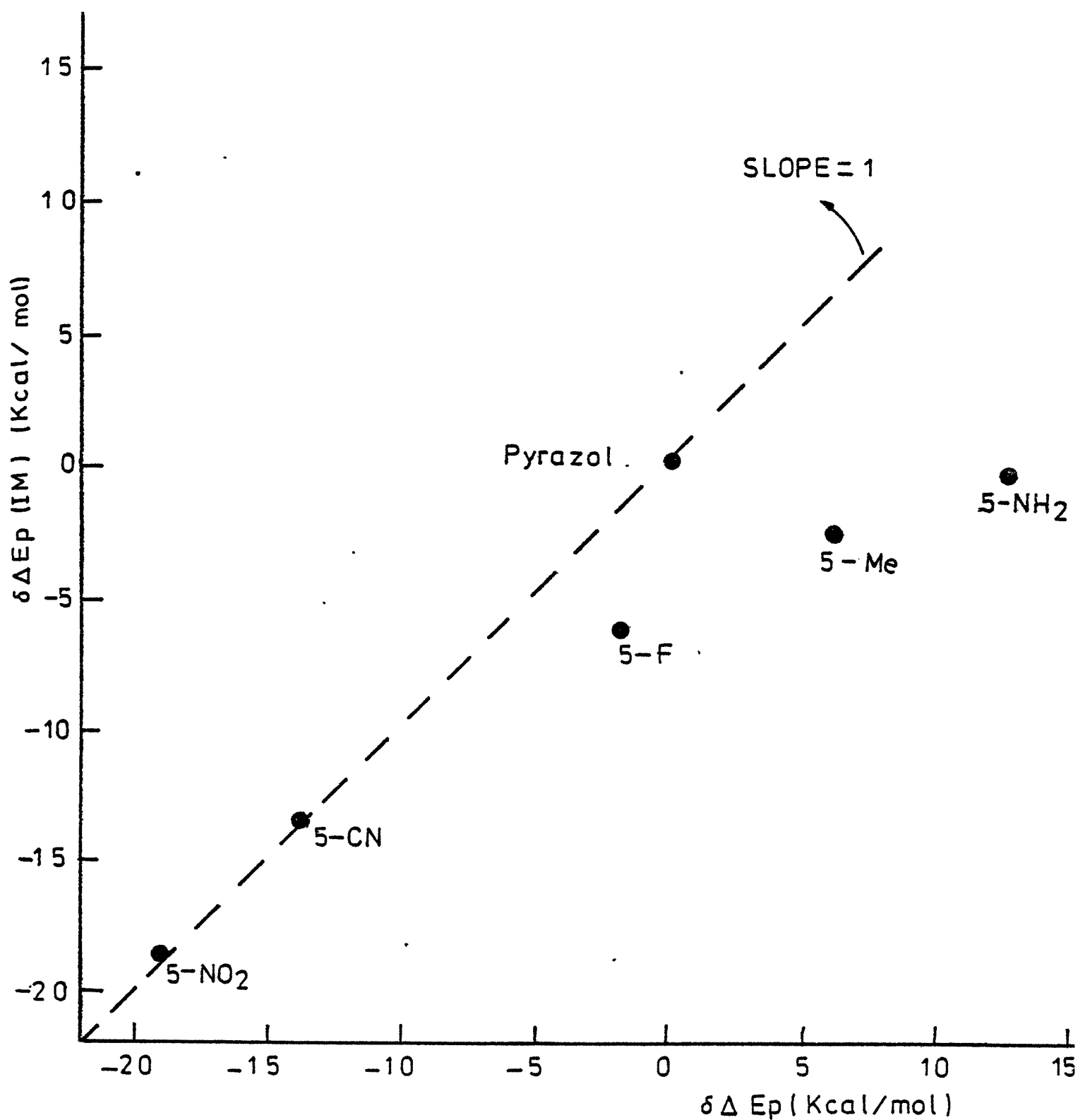


Fig.-4 Energias de protonacion de los fragmentos ( IM ) frente a la de los correspondientes pirazoles sustituidos en 5 .

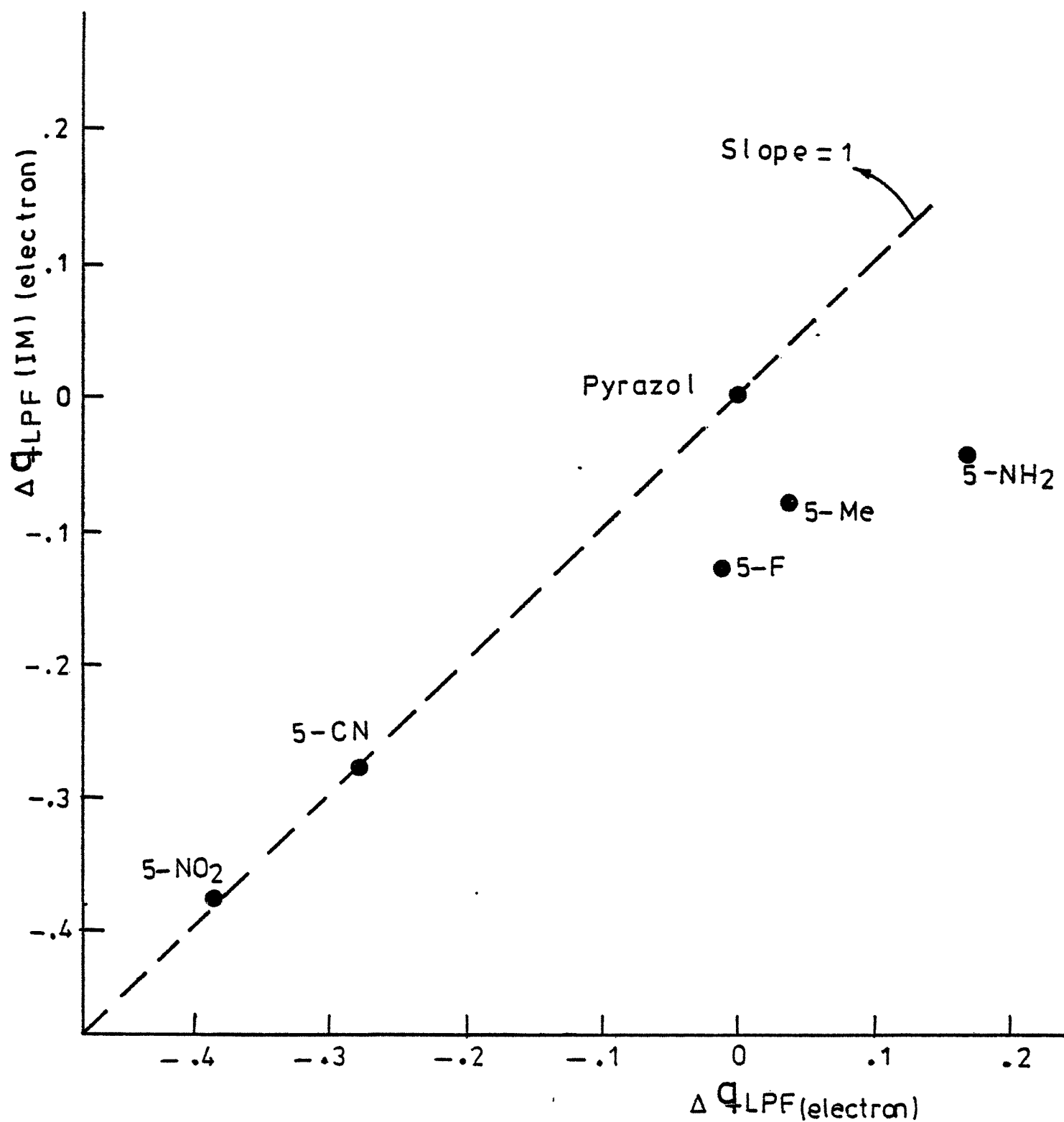


Fig.-5 Carga del par solitario evaluada para los fragmentos ( IM ) frente a la del correspondiente pirazol sustituido en 5 .

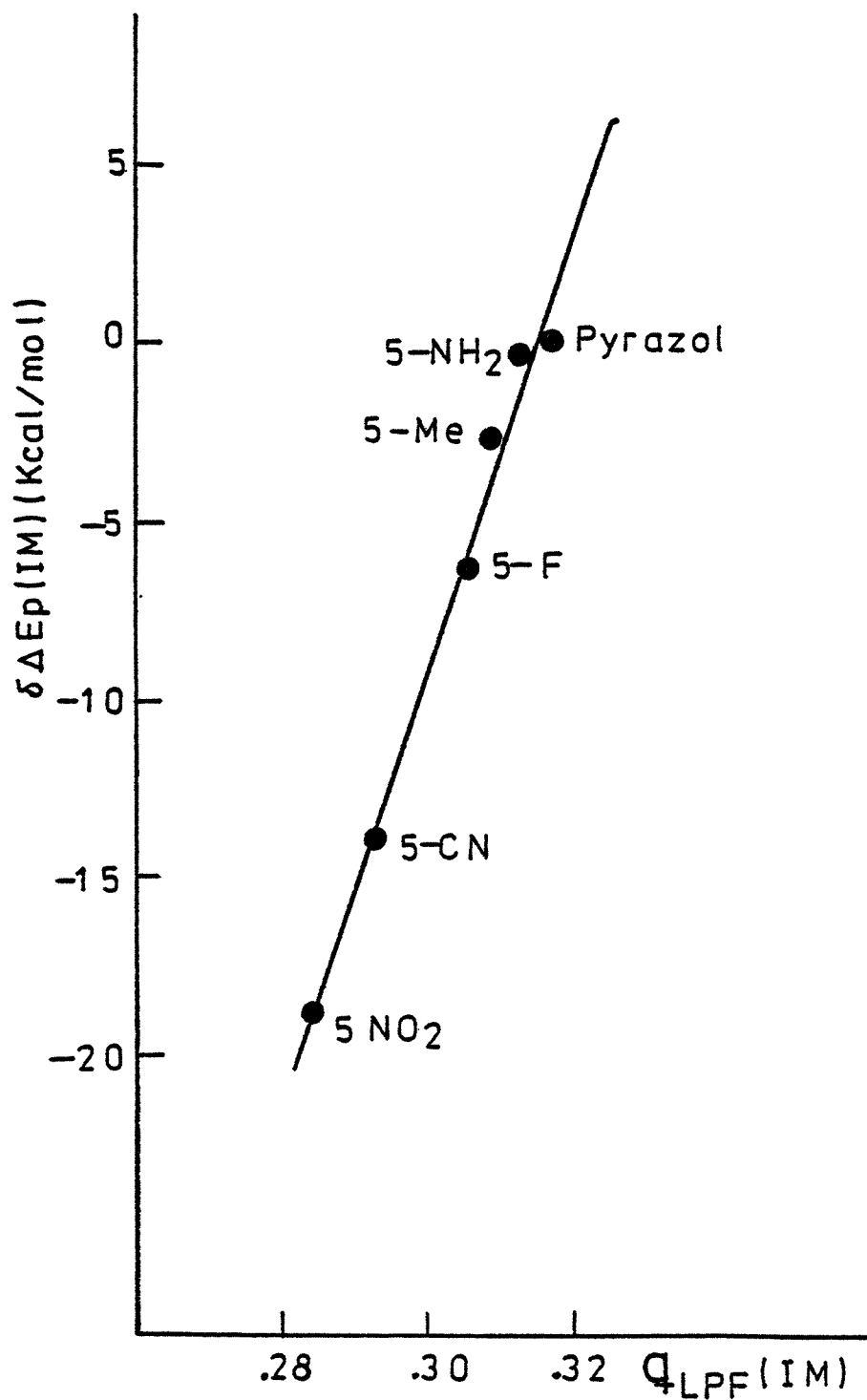


Fig.-6 Energias de protonacion de los fragmentos moleculares ( IM ) frente a sus cargas del par solitario .

En el capítulo anterior concluimos que la carga del par solitario guardaba una correlación excelente con la energía de protonación dentro de la familia de los pirazoles sustituidos en las posiciones 4 y 5, incluso si el sustituyente tenía una polaridad tan baja (como el grupo metilo) que no provocaba ninguna alteración apreciable en la distribución electrónica alrededor del centro básico y estaba situado lejos del mismo (1).

Ahora mostraremos que esta carga local tiene un carácter general en el sentido de que es un índice fiable no solo para una familia de compuestos sino para especies distintas pero con centros básicos de características análogas. Es decir, si esta carga puede considerarse como una medida relativa de la carga electrónica situada en la región de la molécula neutra donde tiene lugar la unión con el protón la correlación entre afinidades protonicas frente a dicha carga local debe de ser única para compuestos como pirazoles e imidazoles o piridinas y diazinas.

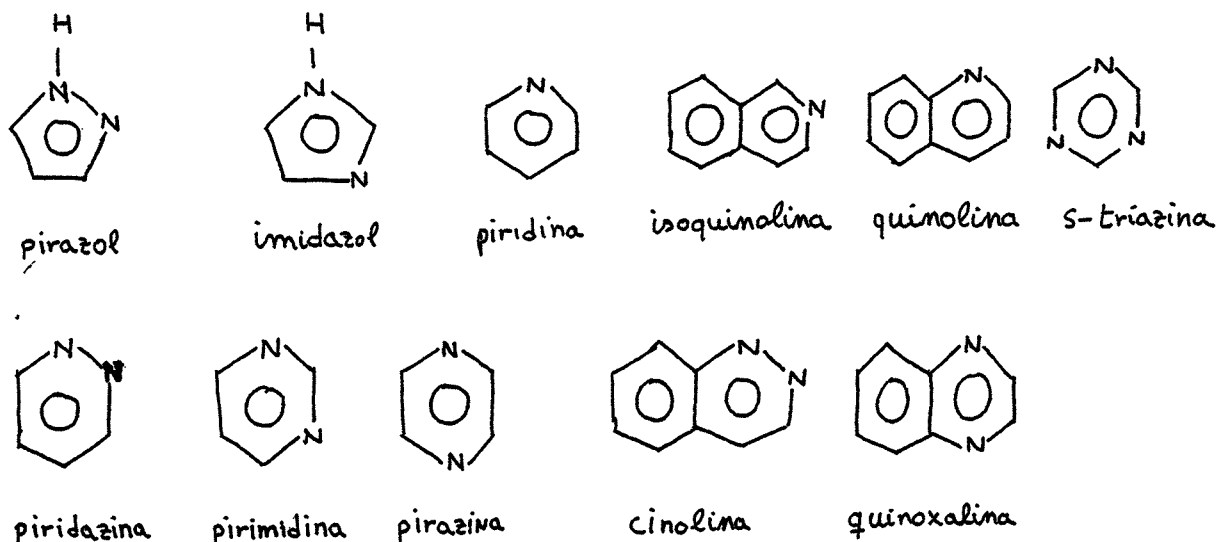
Además estas nuevas correlaciones nos pueden ayudar a comprender las relaciones entre efectos inducidos por el sustituyente en la energía y efectos en la carga.

Para ello efectuaremos un estudio de compuestos aromáticos con heteroátomos (N) en el anillo como: piridinas sustituidas en meta y para, quinolina, isoquinolina, piridazina, pirazina, cinolina, quinoxalina, 3-Triacina, pirazoles sustituidos en 4 y 5, imidazoles sustituidos en 5 y el 2-4-5 trimetil imidazol.

Emplearemos geometrías optimizadas a nivel INDO, convenientemente reescaladas (2) como se describió en el capítulo de métodos. Sobre estas geometrías se han efectuado cálculos con las bases STO-3G y STO-3G+LPP, calculándose las energías de protonación como diferencias entre las energías calculadas con la base STO-3G entre las formas neutra y protonada. El análisis de población se efectuó por el método de Mulliken y las potenciales electrostáticas moleculares se calcularon mediante las ecuaciones de Srebrenick et al (3) sobre el resultado del cálculo STO-3G.

Además hemos efectuado cálculos de localización de los orbitales moleculares canónicos por el método de Boys (4) para obtener la posición del centroide de carga en el orbital del par solitario del N.

En todos los compuestos a estudiar en este capítulo mantendremos los valores de  $\exp=0.1$  y posición 0.85 a medida desde el átomo de N, para la LPF ya que los valores calculados para pirazoles muestran que ni la posición ni el exponente de la LPF son muy sensibles al tipo de heterociclo y/o al sustituyente.



#### Compuestos de tipo piridinico

-----

Hemos seleccionado el conjunto de compuestos cuya relación esté en la tabla 1 porque sus basicidades exp. en fase gas se conocen. Por esto consideramos que cualquier correlación con la carga del par solitario será significativa.

En la tabla I están las cargas del par solitario calculadas ( $\alpha$ LPF) junto

- a) Valores de las basicidades exp. en fase gas (consideradas como los valores ( $\delta\Delta G$ ) del equilibrio de transferencia protónica relativa a la piridina. Reacción isodésmica del esquema 1).
- b) Energías calculadas con base STO-3G del proceso isodésmico correspondiente (Esquema 1) ( $\delta\Delta E_F$ ).

Los valores de a) y b) salvo las excepciones indicadas han sido tomadas de la Ref. (5) (tabla VI).

Hemos dibujado en la figura 1a,  $\delta\Delta G$  frente a la carga del par solitario de nitroseno ( $\alpha$ LPF). Puede observarse una correlación lineal muy buena entre ambas magnitudes, frente a la falta de correlación cuando se usa la carga total centrada en el nitroseno de tipo piridinico (9) (10).

La correlación responde a la ecuación:

$$n=18, r=0.949 \quad \Delta G=545.87 \text{ aLPF}-105.87 \text{ (Kcal/mol)} \quad (\text{I})$$

Si elimináramos el 3(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> PIRIDINA, que presenta una desviación muy marcada la correlación queda:

$$n=17, r=0.978 \quad \Delta G=537.65 \text{ a LPF}-104.8 \text{ (Kcal/mol)} \quad (\text{II})$$

Algunos hechos merecen un comentario especial:

- a) La correlación de la figura la incluye piridinas sustituidas en la meta y para, tanto con sustituyentes dadores como aceptores de electrones. Todos siguen la misma correlación lineal. Esto es un hecho muy importantes puesto que las relaciones encontradas anteriormente (10) entre energías de protonación (experimentales o calculadas) y la carga del protón ácido en la forma protonada eran generalmente bilineales para una gran variedad de bases.

Sin embargo, observamos que para sustituyentes donadores de carga  $\pi$  (como metil, amino, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o -OCH<sub>3</sub>) situados en la posición meta en las piridinas, la carga del par solitario calculada es menor que la que podría deducirse a partir de sus basicidades en fase gas. Por tanto, estos puntos tienen una mayor desviación respecto a la recta dibujada que los puntos correspondientes a compuestos similares sustituidos en la posición para?. Esto indica una limitación de lo que hemos venido llamando aproximación de la carga del par solitario, limitación que se agravaría en el caso de compuestos sustituidos en la posición orto.

En efecto la carga del par solitario se evalúa para el sistema no protonado y por consiguiente, no puede ser capaz de reproducir complementando los efectos dadores  $\pi$  (5) del tipo representado en el esquema II, y que son inducidos por el campo electrónico del ión piridinico cargado positivamente.

Nuestros resultados revelan que estos efectos específicos de la forma cargada no son muy importantes, como indica la pequeña desviación observada para derivados meta-sustituidos; pero obviamente no es completamente despreciable, al menos para estos sistemas. Es también evidente que si tales estructuras tuvieran un peso mayor se reduciría el rango de validez de la carga local como índice medidor de la basicidad intrínseca del sistema.



- b) En esta misma correlación se incluyen diazinas monocíclicas (Piridazina (D12), Pirimidina (D13) y Pirazina (D14) y la triazina simétrica (S-Triazina S-T), donde podrán esperarse, en principio, interacciones muy fuertes nitrógeno-nitrógeno, sobre todo en el caso particular de la piridazina. Todos los N con similar hibridación están incluidos en la misma correlación, para moléculas muy distintas.
- c) También es importante el hecho de que están incluidos en esta misma correlación moléculas como la quinolina (Q), isoquinolina (IQ), cinnolina (CIN) y quinoxalina (QX), las cuales presentan un incremento de su basicidad intrínseca (respecto a un compuesto monocíclico similar) debido a un efecto típico de anelación. Meot-ner (6) ha explicado este efecto como resultado de interacciones de tipo dipolo-carga inducida en la forma protonada.
- d) Para finalizar diremos que el rango de la basicidad de los compuestos investigados es bastante amplio (unas 40 Kcal/mol) en la escala de basicidades en fase gas, lo cual es una importante medida del rango de validez de esta aproximación que da una cuantificación de la basicidad intrínseca relativa, válida desde moléculas poco a muy básicas.

Hay un hecho puntual significativo. Por ejemplo el valor medido muy recientemente por Taft et al. para la energía libre de protonación en fase gas de la 4-NH<sub>2</sub>-piridina se ajusta mejor a nuestra correlación que otros valores más antiguos de la misma magnitud reportados en la bibliografía (ver tabla 1).

Para investigar si la aproximación de la carga de par solitario funciona correctamente cuando las interacciones entre el centro básico y el sustituyente son importantes hemos realizado cálculos similares con piridinas sustituidas en orto. Los resultados están en la tabla II.

Nuestros resultados para ciano, metil y amino se ajustaban bien a la correlación dibujada en la figura 1. Sin embargo tal buen acuerdo puede ser meramente accidental puesto que para los demás derivados investigados las desviaciones son muy importantes y significativas.

Varios factores pueden ser responsables de este comportamiento:

a) principalmente fuertes interacciones entre la LPF y los orbitales centrados en el sustituyente (que está físicamente situado muy próximo a la LPF). Tales interacciones producirán una "contaminación" de la carga del par solitario medida por nosotros. Dicho de otro modo, la carga asociada a la LPF en estos casos reflejará la carga localizada en el par solitario del nitrógeno, pero también parcialmente, la carga de los orbitales del sustituyente (Nótese que el  $\exp 1$ , de la LPF es 0.1 y la anchura media de una gaussiana de este  $\exp$ , es 1 con lo que la LPF se solapa parcialmente con los orbitales del sustituyente).

b) Debido que el sustituyente está muy cercano al centro básico, las variaciones de energías libres experimentales ( $\Delta G$ ) pueden estar notablemente afectadas por los efectos inducidos por la carga positiva de la forma protonada (similares a los ya discutidos para derivados sustituidos en meta) que no pueden ser reproducidos por la carga del par solitario, que se mide en la forma neutra.

El análisis de cada uno de estos factores, junto con otros posibles, no es un problema trivial y a él se dedicará un capítulo aparte.

En la figura 1B presentamos una correlación análoga, aunque únicamente para piridinas sustituidas en 3 y 4, pero con las energías de protonación calculadas ( $\Delta E_p$ ) en vez de las experimentales. La nueva correlación es igual de buena que la de la figura 1A lo que muestra que la aproximación funciona igualmente bien con magnitudes experimentales o teóricas.

$$n=16, r=0.965 \quad \Delta E_p = 666.25 * \alpha_{LPF} - 127.88 \quad (III)$$

Sin la 3N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> PIRIDINA  $n=15, r=0.970$

$$\Delta E_p = 659.82 * \alpha_{LPF} - 126.95 \quad (IV)$$

Ello presenta el interés de que su aplicación utilizando valores teóricos puede permitir la predicción de afinidades protónicas experimentales no-medidas. Es interesante constatar, por ejemplo, que esta correlación corrija considerablemente la desviación observada para la metadimetilamino piridina en la gráfica de  $\Delta G$  frente  $\alpha_{LPF}$  (fig. 1a), lo que podría indicar un defecto en la determinación experimental de la correspondiente energía libre.

En la tabla III presentamos las diferentes magnitudes calculadas para los pirazoles e imidazoles incluidos en nuestro estudio.

Primeramente examinaremos la posible correlación entre la energía de protonación calculada ( $\Delta E_p$ ), que obtuvimos como diferencia entre las correspondientes energías de las formas protonadas (II) y no protonada (I) frente a la carga total neta, (QN2 o QN3) del átomo de nitrógeno correspondiente. Los valores para los pirazoles sustituidos en 4 y 5 son los mismo que están expuestos en el capítulo anterior. Es evidente que tanto en este caso como en otros tipos de bases (9), (10), (11) se observa únicamente una proporcionalidad aproximada entre la energía de protonación y la carga del centro básico. Además las correlaciones para ambas familias de compuestos son apreciablemente diferentes.

En la figura 3 hemos representado la energía de protonación calculada ( $\Delta E_p$ ) frente a la carga del par solitario ( $qLPF$ ). Un ajuste por mínimos cuadrados conduce a la ecuación.

$$\Delta E_p = 590.06 * qLPF - 137.20 \text{ Kcal/mol } r=0.993, r^2=0.986 \text{ (V)}$$

lo cual presenta una dispersión muy pequeña. Pero el hecho sin duda mas importante es que tanto pirazoles como imidazoles obedecen a la misma correlación. Recordamos, del capítulo anterior, que el ajuste únicamente para pirazoles sustituidos en 4 y 5 nos daba

$$\Delta E_p = 586.29 qLPF - 126.62 \text{ } r^2=0.971, \sigma=1.5 \text{ Kcal/mol (VI)}$$

Es decir, la incorporación de los imidazoles a la correlación que incluía exclusivamente pirazoles ha causado leves variaciones en la pendiente y ordenada en el origen de la correlación primitiva, hecho por otro lado esperable al incrementarse el número de puntos del ajuste, y que se refleja en una simultanea disminución de la desviación y consecuentemente aumento del coeficiente de correlación.

Observamos en esta figura los mismos hechos que hemos discutido para el caso de las piridinas: tanto los sustituyentes dadores de carga por resonancia, como los aceptores están incluidos en la misma correlación. Sin embargo es más importante el hecho de que mientras había dos correlaciones distintas para cada una de las dos familias cuando empleábamos la carga total del nitrógeno (Figura 2), ahora ambas siguen la misma correlación.

Además esta única correlación tiene una dispersión muchísimo menor que las relaciones dibujadas en la figura 2.

En las figuras 1b y 3 observamos que las correlaciones son distintas para nitrógenos "piridinicos" que para nitrógenos "pirazólicos" cuyas propiedades químicas son distintas. Sin embargo, y como indicaremos en este capítulo y el próximo, moléculas con centros básicos (N) de similar hibridación siguen la misma correlación  $\delta_{AE}$  frente a  $\alpha_{LPF}$ , independientemente del número de anillos o del número de centro básicos de la molécula. Y esto sí es un hecho importante.

De todos los resultados anteriores deducimos que la carga local medida en la aproximación  $\alpha_{LPF}$  refleja adecuadamente la influencia del sustituyente sobre el centro de reactividad de la molécula neutra, independientemente de su diferente naturaleza (del sustituyente) y/o de su posición (salvo el problema con las orto que expusimos con anterioridad)

En el capítulo precedente hemos discutido y analizado, a la luz de la aproximación de la carga del par solitario, las correlaciones entre las basicidades intrínsecas y el valor del mínimo del correspondiente mapa de potencial electrostático. No obstante, tal análisis se hizo dentro de una familia homóloga de compuestos, observándose la existencia de una correlación bilineal, que se explicó en su momento.

Queda, por consiguiente, una pregunta por responder: Puesto que el valor del potencial electrostático refleja de algún modo las características del par solitario próximo ¿Conduce, al igual que la carga del par solitario, a una correlación única para pirazoles e imidazoles? Para dar respuesta a esta pregunta hemos analizado el correspondiente potencial molecular electrostático para los imidazoles, que junto con las ya discutidas para pirazoles se presentan en la figura 4.

En esta figura las relaciones lineales obtenidas tienen una dispersión mucho menor que las de la figura 2 (donde se empleó como índice la carga total del centro básico) pero, las rectas son distintas para pirazoles e imidazoles y del mismo modo que lo ya observado para pirazoles, la correlación es también bilineal para imidazoles.

Podemos, pues, concluir que la "carga del par solitario" es un índice mucho más general para investigar basicidades intrínsecas que el valor mínimo del potencial electrostático molecular. El hecho de que las correlaciones presentadas en la figura 4 sean bilineales corrobora una vez más que el potencial electrostático molecular esté influenciado no solamente por la distribución electrónica cercana al centro activo, sino por las demás partes del sistema molecular aunque estén muy lejanas.

Análogamente, no es sorprendente encontrar que la correlación seguida por los pirazoles sea diferente a la obtenida para imidazoles, ya que en los primeros y directamente unido al centro básico se encuentra un grupo N-H, con una marcada polaridad N-H<sup>+</sup>, que afecta cuantitativamente de un modo diferente al potencial molecular electrostático en la región del mínimo, que el grupo similar de los imidazoles que está separado del mismo por un enlace.

Hay también otro índice relacionado con el par solitario y útil como medida para evaluar la energía puesta en juego en el equilibrio de transferencia protónica. Este índice es la posición del centroide de carga del par solitario. Powell et al (12) encontraron para bastantes aniones acetilénicos que la posición del centroide de carga del par solitario electrónico del centro reactivo se comporta de un modo paralelo, en cierta medida, que la basicidad intrínseca del compuesto. En efecto, mostraron que el centroide está situado más cerca del centro reactivo (poniendo de manifiesto que el par solitario está más ligado a dicho centro) cuanto más ácido es el compuesto en cuestión. Por ello podría esperarse un comportamiento opuesto cuando consideramos basicidades intrínsecas. Es decir, el centroide de carga debería alejarse del centro básico según se incrementa su basicidad intrínseca.

Hemos evaluado la posición del centroide de cargas (r<sub>cc</sub>) del par solitario del nitrógeno (Tabla II) para pirazoles e imidazoles con la base STO-3G. La posición del centroide es prácticamente insensible a la naturaleza del sustituyente tal y como puede observarse en la tabla, y es diferente para pirazoles e imidazoles. Además nuestros resultados predicen un par solitario más ligado precisamente para aquellos compuestos (imidazoles) que son las bases más fuertes. Por tanto, al menos para este tipo de compuestos y a este nivel de precisión, este índice no parece ser fiable.

Sin embargo esta constancia de la distancia del centroide de par solitario al nitrógeno (0.666 u.a. en pirazoles y 0.647 u.a. en imidazoles) es una indicación a favor de la transferibilidad de unas moléculas a otras, de la función del par solitario, implícitamente asumida en nuestros cálculos, y confirmada "a posteriori".

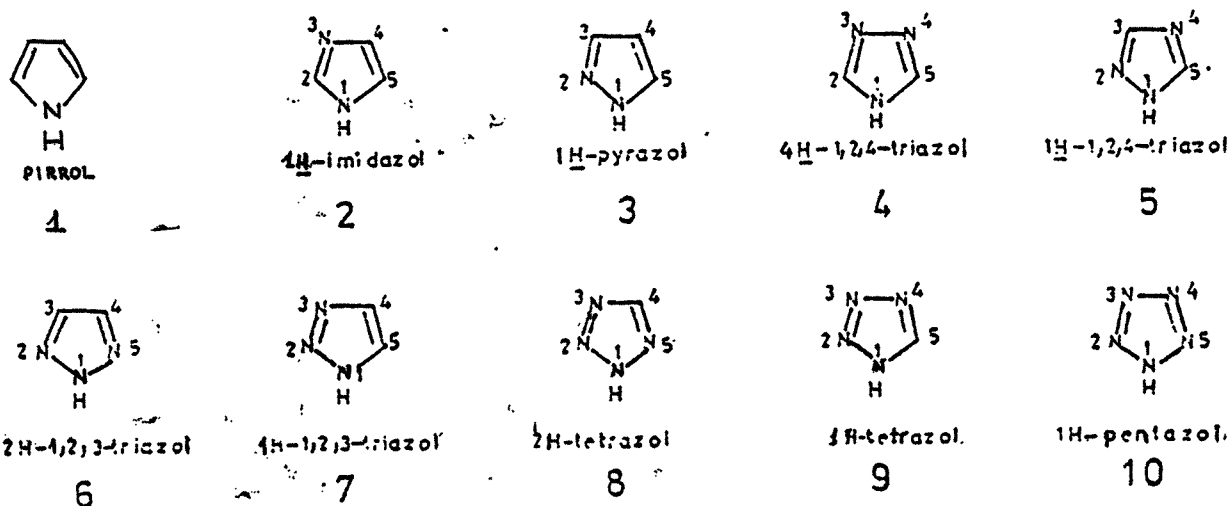
Conviene resaltar por último, que la carga del par solitario hace resurgir de nuevo la vieja idea intuitiva de que la reactividad de un compuesto dado, y en particular su basicidad en fase gas, debe estar relacionada directamente con la carga del centro básico de la molécula neutra, si bien, tal relación exige una adecuada definición de dicha carga.

Dentro de esta prospección exhaustiva del comportamiento y sobre todo, de los posibles limitaciones de la aproximación propuesta, resulta particularmente interesante estudiar cuando sobre un mismo esqueleto molecular se van incrementando sistemáticamente el número de centros básicos.

Es verdad, que en este sentido ya tenemos una indicación positiva, puesto que como se discutió al principio de este capítulo, las correlaciones (I) y (III) agrupan a piridinas y diazinas mono y bicíclicas. No obstante, queda por analizar el límite si el número de centros activos aumenta y no se dan necesariamente situaciones absolutamente simétricas.

Para cubrir este particular objetivo hemos extendido la aplicación de la aproximación de la carga del par solitario a los azoles (13), (15) de números 4 al 10 del esquema 4

#### Esquema 4



Las geometrias obtenidas por el modelo INDO reescalado están expuestas en la tabla IV, junto las geometrias experimentales de microondas (donde es posible) o de rayos X y las obtenidas por métodos teóricos "ab initio".

Nuestras geometrias son comparables en calidad a las "ab initio" en longitudes de enlace aunque algo peores en ángulos (tabla V).

Damos también la geometria del pirrol, por motivos de comparación.

Energías de protonación y cargas del par solitario se han obtenido de un modo similar al discutido con anterioridad y ambas magnitudes se han presentado en la figura 5.

Mediante un ajuste por número cuadrados podemos obtener la ecuación:

$$\Delta E_p \text{ (Kcal/mol)} = -712.98 * \alpha \text{LPF} - 102.88 \quad n = 16$$

$$r = 0.989 \quad (\text{VII})$$

Puede observarse que algunos datos tienen una desviación respecto a la recta ajustada mayor que la media. Estos son los correspondientes al N3 del tetrazol 9 y el pentazol 10.

Consecuentemente podríamos suponer que es posible que en estos casos, en las cuales hay otro átomo de nitrógeno 'piridínico' enlazado directamente con el centro considerado, haya interacciones de pares solitarios que afecten a nuestra carga del par solitario.

Para investigar esta suposición efectuamos un nuevo ajuste por mínimos cuadrados pero incluyendo solamente nitrógenos piridínicos (es decir el N3 en el imidazol, N2 en el pirazol, N2 y N4 en el triazol 5, N2 del triazol 6 y N5 del tetrazol 8). La correlación mejora notablemente:

$$\Delta E_p = -729.08 * \alpha \text{LPF} - 101.41 \quad n=6, \quad r=0.995 \quad (\text{VIII})$$

Si ahora consideramos únicamente aquellos casos donde hay un nitrógeno 'piridínico' contiguo al centro considerado (es decir N3 del triazol 4, N2 y N3 del triazol 9 y N2 del pentazol 3 al 10) la correlación entre ellas es tan buena como la anterior pero presenta una pendiente menor:

$$\Delta E_p = -680.46 * \alpha \text{LPF} - 109.23 \quad n=8, \quad r=0.996. \quad (\text{IX})$$

Este hecho tiene una explicación si suponemos que  $\alpha \text{LPF}$  sobreestima ligeramente la carga del par solitario cuando esta cercano al primero otro par solitario de otro nitrógeno, debido a interacciones orbitales inevitables. Esto recibe una confirmación por los otros dos casos restantes, donde el nitrógeno está unido a dos nitrógenos piridínicos (N3 del tetrazol 9 y el pentazol n. 10) donde la pendiente de la línea que une estos dos puntos es menor:

$$\Delta E_p = -648.58 * \alpha \text{LPF} - 109.00 \quad n=2 \quad (\text{X})$$

#### Lugar de protonación y basicidad

-----

En el apartado anterior se ha puesto claramente de manifiesto que la denominada carga del par solitario es capaz de predecir sin ambigüedad el centro más básico de aquellas sistemas que presentan más de un centro factible de protonación, siempre que estos manifiesten cierta constancia en su hibridación, al haber una perfecta correlación con las energías de protonación calculadas.

Así podemos concluir que el 1,2,4. Triazol (compuesto 5) protona en N4, el 1, 2, 3 triazol (compuesto 7) lo hace N3, los tetrazoles números 8 y 9 protonan en N3 y N4 respectivamente y el pentazol 10 lo hace en N3.

Así mismo, nuestras energías de protonación calculadas predicen que de todas las especies estudiadas, la base mas fuerte en fase gas corresponde al 4H-1,2,4 Triazol, seguido por el 1H-1,2,4 triazol y el 1H-1,2,3 Triazol, con un "gap" considerable para el 2H-1,2,3 triazol, el 2H-tetrazol y el 1H-tetrazol, siendo el pentazol el compuesto con menor basicidad intrínscas.

Desgraciadamente no hay resultados experimentales con que comparar, pues el pentazol no ha sido sintetizado todavía y apenas conocemos más detalles acerca de los demas azoles (16). La protonación del compuesto 5 ha sido investigado recientemente (19) desde aproximaciones teóricas (mapas de potenciales electrostáticos con la aproximación CNDO/2) y los autores concluyen que las sales de los triazoles protonan en N4. En un artículo del año 1968 (20) Vaughn y O Donnell comparan las energías calculadas en la aproximación INDO/2 de las sales de triazol 1,2,3. El catión obtenido mediante el proceso de protonación en N3 es teóricamente más estable que el obtenido por protonación en el N2 del compuesto 7. Finalmente y a partir de valores de  $pK_a$ , Ostrowski et al (18) concluyen que el tetrazol 9 protona en N4. Estos pocos resultados obtenidos a partir de la bibliografía concuerdan con nuestros resultados teóricos. Por otro lado, en un capítulo posterior discutiremos que estos resultados son además coherentes con la estabilidad relativa de las distintas formas tautoméricas de los cationes producidos en la protonación.



Bibliografía Capítulo 7

- 1) Catalán, De Paz, Yañez y Elsuero. J-Mol Struct. 108 (1984) p. 161
- 2) Catalán, Perez y Yañez. Tetrahedron (1982) 38, 3693.
- 3) Srebnick, Weinstein, Pauncz. Chem Phys. Lett. (1973) 20, 419
- 4) Boys in P.O. Lowdin ed. Quantum Theory of atoms, molecules and the solid state. Academia Press N. York (1966) p. 253
- 5) Taasepera, Sumerhays, Hehre, Topsom, Pros, Radom, Taft. J. Org. Chem. (1981) 46, 891.
- 6) Meot-Ner (Mautner) J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 2396.
- 7) Aue y Bowers "Gasphase ion-chemistry" Bowers Ed. Academic Press. N.York (1979).
- 8) Taft. Prog. Phys. Org. Chem (1983) 14, 247
- 9) Catalán, Perez y Elsuero Heterocycles 20 (1983) 1717
- 10) Hehre, Taasepera, Taft, Topsom. J. Am. Chem. Soc (1981), 1031, 1344
- 11) Catalan, Mo, Perez, Yanez. J. Am Chem. Soc. (1979) 101, 6520.
- 12) Powell, Peterson y Csizmadia. J. Mol. Struct. (1983) 92, 323.
- 13) Catalán, de Paz, Yañez y Elsuero. Cheica Scripta 24 (1984) 84.
- 14) R.W. Taft. Comunicación privada.
- 15) Schofield, Grimmet y Keene. The Azoles. Cambridge University Press. Cambridge 1976.
- 16) Elsuero, Marzin, Katrizky, Linda. The Tautomerism of heterocycles. Academic Press. N. York 1976.
- 17) Catalán y Yañez. J. Am. Chem. Soc. 106, 421 (1984).
- 18) Ostrovskii, Koldobskii, Shirokova, Poplauvskii. Chem. Het. Com. USSR. 559 (1981).
- 19) Saidi-Idrissi, Souvaitre, Garrisou-Lagrange. J. Chem. Phys. 80 (1983), 739.
- 20) Vausham y Odonnell Tetrahedron Lett. 3727 (1968).

- 21) Del Bene y Cohen, J. Am. Chem. Soc. 100 (1978), 5285.
- 22) Kao, Hinde y Radom, Nouveau J. Chem. 3, 473 (1979).
- 23) Cordell y Bægsø, J. Mol Struct. (Theochem) 85 (1981) 163
- 24) Nygaard, Nielsen, Kirchheiner, Martesen,  
Rastrup-Andersen, Sørensen, J. Mol. Struct. 4, 49 (1969).
- 25) Elguero, Burke, Leroy, Sana, J. Am. Chem. Soc. 98,  
1685, (1976).
- 26) Sana, Leroy, Nguyen, Elguero, Nouveau J. Chim. 3607  
(1979).
- 27) Jeffrey, Rubley Yates Acta Cryst. Sect. B. 39 (1983), 388
- 28) Wallis y Dunitz, J. Chem. Soc. Commun 910 (1983)
- 29) Christen, Griffiths, Sheridan, Z. Naturforsch 37a, 1378  
(1982).
- 30) Nygaard, Christen, Nielsen, Pedersen, Snerling,  
Vestergaard, Sørensen, J. Mol. Struct. 22 (1974) 401.
- 31) Bolton, Brown, Burden, Mishra, J. Mol Struct. 27, 261  
(1975).
- 32) Van der Putten, Heijndendriek, Schenk, Cryst. Struct.  
Commun. 3, 321 (1974).

TABLA 1.- Basicidades en fase gas experimental ( $\delta G$ ) y calculadas ( $\delta E_P$ ) y cargas de par solitario calculados ( $\alpha LPE$ ) para piridinas sustituidas en 3- y 4- y compuestos relacionadas con ellas.

Compuesto	$\delta G$ (Kcal/mol) <sup>a</sup>	$\delta E_P$ (Kcal/mol) <sup>a</sup>	$\alpha LPE$ (e)
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -piridina	15.6	19.3 <sup>d</sup>	0.2216
3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - " "	9.5	7.0 <sup>d</sup>	0.1957
4-NH <sub>2</sub> - " "	9.4, 11.4 <sup>b h</sup>	15.6	0.21180
3-NH <sub>2</sub> - " "	0.6 <sup>b</sup>	3.5	0.1940
4-OCH <sub>3</sub> - " "	7.2	9.3	0.2064
3-OCH <sub>3</sub> " "	3.0	-0.3	0.1924
4-Me- " "	4.3	5.0	0.2033
3-Me- " "	2.9	2.5	0.1976
Piridina " "	0.0	0.0	0.1953
4-F- " "	-4.1	-0.2	0.1946
3-F- " "	-7.0	-6.3	0.1841
4-CF <sub>3</sub> - " "	-8.3	-6.8	0.1792
3-CF <sub>3</sub> - " "	-8.6	-6.8	0.1787
4-CN- " "	-11.2	-11.4	0.1774
3-CN- " "	-12.0	-12.4	0.1753
4-NO <sub>2</sub> - " "	-12.7	-16.7	0.1684
3-NO <sub>2</sub> - " "	-13.6	17.4	0.1683
3,5-dime- " "	5.1 <sup>b</sup>	5.5 <sup>d</sup>	0.1991
Quinolina	5.6 <sup>c</sup>	----	0.2007
Isoquinolina	5.5 <sup>c</sup>	----	0.2052
Pyridazina	-4.1 <sup>e</sup>	----	0.1857
Pyrimidina	-8.1 <sup>e</sup>	----	0.1790
Pyrazina	-11.8 <sup>e</sup>	----	0.1746
Cinnolina	1.9 <sup>f</sup>	----	0.1921 <sup>g</sup>
Quinoxalina	-4.9 <sup>f</sup>	----	0.1844
s-Triazina	-18.6 <sup>f</sup>	----	0.1616

a) Valores tomados de Ref. 5, salvo indicación al contrario; b) Valores tomados de Ref. 7; c) Valores tomados de Ref. 6; d) Nuestros resultados; e) Valores promedio obtenidos a partir de los indicados en Ref. 6 y 8, adecuadamente corregidos con un factor  $RT \ln 2$ ; f) Valores tomados para la Ref. 6 adecuadamente corregidos para un factor igual a  $RT \ln 2$  para cinnolina y quinoxalina, e igual a  $RT \ln 3$  para s-triazina; g) Valor medio obtenido para los dos nitrosenos no equivalentes del anillo ( $\alpha LPE$  (N1) = 0.917;  $\alpha LPE$  (N2) = 0.1925); h) Gal, F.G. y Taft, R.W.; comunicación privada.

Tabla 2

Cargas del par solitario calculadas y energías de protonación experimentales para orto-piridinas.

molécula	$\Delta G$ (exp (12)) Kcal/mol	$\alpha$ LPF $e^-$
O-CN-Piridina	-13.2	0.1831
O-F-Piridina	-10.2	0.2239
O-CF <sub>3</sub> -Piridina	- 9.6	0.2405
Piridina	0.0	0.1955
O, O <sup>+</sup> -Me-Piridina	0.6	0.2283
O, Me-Piridina	3.8	0.2017
O, NH <sub>2</sub> -Piridina	4.8	0.2056
O, NMe <sub>2</sub> -Piridina	8.8	0.1844
O, OH-Piridina	---	0.2217
O, NO <sub>2</sub> -Piridina	---	0.2351

E STO-3G		-356.055200
E STO-3G		-356.053165
E STO-3G		-317.479247
E STO-3G		-317.487694

$$q_{LPF} = 0.1406$$

$$q_{LPF} = 0.2262$$

TABLA 3 : Valores calculados para energías de protonación ( $\Delta E_p$ ); carga total del centro básico ( $q_{N2}$  o  $q_{N3}$ ); carga del par solitario ( $q_{LPF}$  ( $N2$  o  $N3$ )); potencial electrostático potencial mínimo ( $PE_{min}$ ) y posición relativa al nitrógeno del par solitario con carga ( $r_{cc}$ ) para pirazoles e imidazoles.

Compound	$\Delta E_p$ (Kcal/mol)	$q_{N2/N3}$ (e)	$q_{LPF}$ (e)	$PE_{min}$ (Kcal/mol)	$r_{cc}$
Pirazol	-264.8	7.1587	0.21185	-84.7	0.6668
5-NH2-pirazol	-227.4	7.1732	0.23552	-89.5	0.6623
4-NH2- " "	-265.0	7.1528	0.2159	-84.9	0.6666
5-Me- " "	-270.8	7.1608	0.2226	-85.8	0.6669
4-Me- " "	-268.5	7.1613	0.2217	-85.8	0.6652
5-F- " "	-262.9	7.1620	0.2175	-83.2	0.6647
4-F- " "	-258.2	7.1458	0.2040	-79.8	0.6688
5-CN " "	-251.1	7.1304	0.1900	-69.8	0.6662
4-CN " "	-251.0	7.1458	0.1961	-72.1	0.6625
5-NO2- " "	-245.7	7.1224	0.1794	-66.3	0.6688
4-NO2- " "	-245.8	7.1403	0.1867	-68.5	0.6648
Imidazol	-283.3	7.2670	0.2507	-98.1	0.6490
5-NH2 - imidazol	-286.5	7.2607	0.2490	-100.5	0.6472
5-Me- " "	-287.3	7.2690	0.2543	-99.8	0.6476
5-F- " "	-277.2	7.2574	0.2408	-95.2	0.6480
5-CN- " "	-270.2	7.2577	0.2274	-85.0	0.6460
5-NO2 " "	-265.0	7.2533	0.2182	-81.1	0.6476
2,4,5-Me- " "	-298.0	7.2878	0.2700	106.0	0.6572

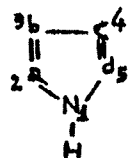


TABLA IV.- GEOMETRIAS DE AZOLES (longitudes de enlace en Angstroms, ángulos de enlace en grados).

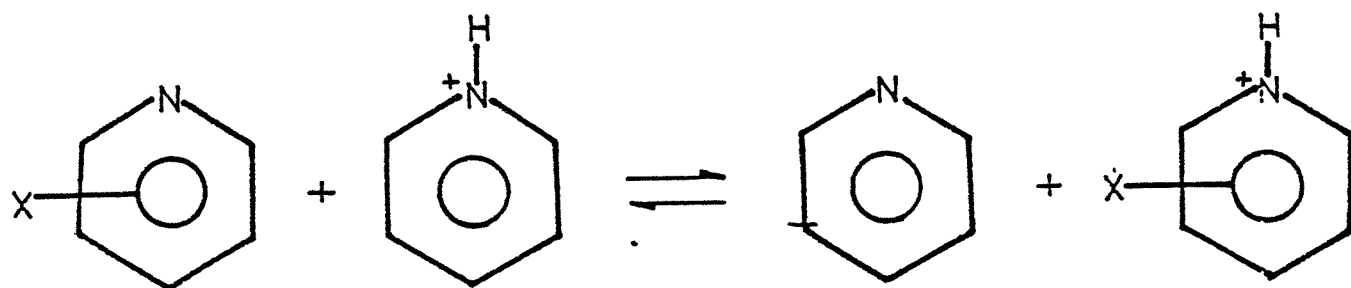
Com- puesto	a	b	c	d	Méto- do	Ref.	1-2	2-3	3-4	4-5	5-1	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H	∠ 512	∠ 123	∠ 234	∠ 345	∠ 451
1	CH	CH	CH	CH	INDO	a	1.384	1.369	1.423	1.369	1.384	0.996	1.002	1.085	1.085	1.002	108.2	108.2	107.4	107.4	108.5
					STO-3G	22	1.389	1.351	1.433	1.351	1.389	1.020	1.080	1.077	1.077	1.080	108.7	107.9	107.8	107.8	107.9
					4-21-N*	23	1.371	1.360	1.429	1.360	1.371	1.998	1.066	1.066	1.066	1.066	109.5	107.9	107.3	107.3	107.9
					exp.MW	24	1.370	1.382	1.417	1.382	1.370	0.996	1.076	1.077	1.077	1.076	109.8	107.7	107.4	107.4	107.7
2	CH	N	CH	CH	INDO	a	1.375	1.329	1.386	1.362	1.389	0.996	1.086	---	1.081	1.100	105.9	113.4	102.8	112.7	105.2
					STO-3G	21	1.38	1.32	1.40	1.35	1.39	1.02	1.08	---	1.08	1.08	107	111	d	d	106
					exp.MW	29	1.364	1.314	1.382	1.364	1.377	0.998	1.079	---	1.078	1.079	106.9	112.0	104.9	110.7	105.5
3	N	CH	CH	CH	INDO	a	1.320	1.344	1.408	1.375	1.374	0.998	---	1.078	1.076	1.077	113.6	103.3	113.3	103.2	106.7
					exp. MW	30	1.349	1.331	1.416	1.372	1.359	0.999	---	1.087	1.082	1.084	113.1	104.1	111.9	104.4	106.4
4	CH	N	N	CH	INDO	a	1.377	1.329	1.323	1.329	1.377	0.995	1.084	---	---	1.084	103.3	110.0	108.3	108.3	110.0
5	N	CH	N	CH	INDO	a	1.326	1.338	1.371	1.336	1.366	0.998	---	1.088	---	1.088	110.7	101.0	117.7	99.5	111.1
					3-21G	27	1.395	1.305	1.379	1.308	1.348	0.993	---	1.061	---	1.063	109.2	102.6	114.1	104.2	110.0
					exp.Neut.diff.	27	1.363	1.329	1.369	1.338	1.338	1.051	---	1.088	---	1.088	110.1	102.7	114.3	102.8	110.0
					exp. MW	31	1.381	1.328	1.354	1.280	1.375	0.998	---	1.078	---	1.078	108.5	102.7	113.0	106.8	109.0
6	N	CH	CH	N	INDO	a	1.308	1.352	1.394	1.352	1.308	1.002	---	1.084	1.084	---	118.5	102.3	108.4	108.4	102.3
7	N	N	CH	CH	INDO	a	1.316	1.328	1.379	1.365	1.379	0.999	---	---	1.084	1.081	111.7	108.0	109.4	108.2	102.7
8	N	N	CH	N	INDO	a	1.307	1.285	1.365	1.340	1.313	1.001	---	---	1.082	---	116.0	106.5	105.6	112.4	99.5.
9	N	N	N	CH	INDO	a	1.318	1.277	1.313	1.334	1.367	0.998	---	---	---	1.082	108.4	106.0	113.6	105.2	106.8
					STO-3G	25	1.36	1.31	1.37	1.31	1.37	b	---	---	---	b	106.0	108.0	110.0	107.0	110.0
					exp.X-Ray	32	1.333	1.301	1.331	1.302	1.331	1.108	---	---	---	0.987	108.5	107.6	107.8	109.4	106.7
10	N	N	N	N	INDO	a	1.308	1.280	1.307	1.280	1.308	1.000	---	---	---	---	112.8	103.7	109.9	109.9	103.7
					STO-3G	26	1.37	1.32	1.40	1.32	1.37	b	---	---	---	---	111	105	109	109	105
					c	28	1.321	1.309	1.347	1.309	1.321	---	---	---	---	---	112.1	105.1	108.8	108.8	105.1

a) Este trabajo; b) No dada; c) Estructura de Rayos X del 4-dimetilaminofenilpentazol a 128 K; d) Estos ángulos no fueron optimizados.

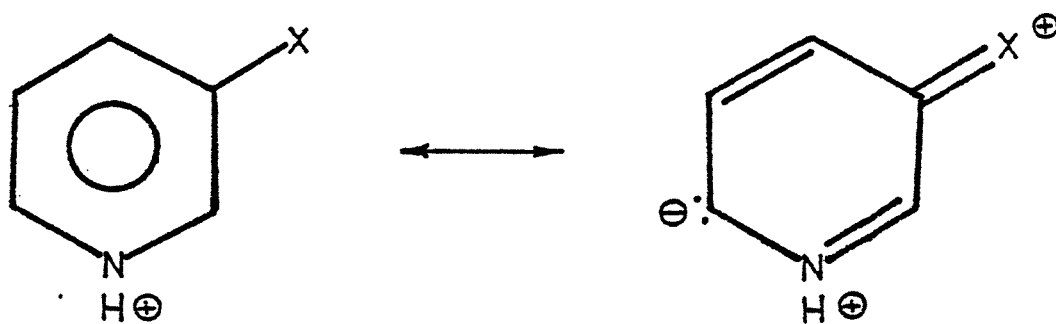
Tabla V Comparación de geometrías calculadas y experimentales

$$d = r_{Xe-Xc} / 5$$

Compuesto	Comparación	Longitudes de enlace a átomos pesados	Ángulos de enlace
1	INDO-MW	0.012	0.96
	STO-3G-MW	0.023	0.60
	4-21-MW-MW	0.012	0.22
2	INDO-MW	0.009	1.36
	STO-3G-MW	0.013	-----
5 "	INDO-MW	0.029	3.60
	3-21G-MW	0.023	1.10
9 "	INDO Rayos X	0.025	2.36
	STO-3G Rayos X	0.024	2.16
10 "	INDO Rayos X	0.025	0.72
	STO-3G Rayos X	0.035	0.34



Esquema I



Esquema II



Esquema III



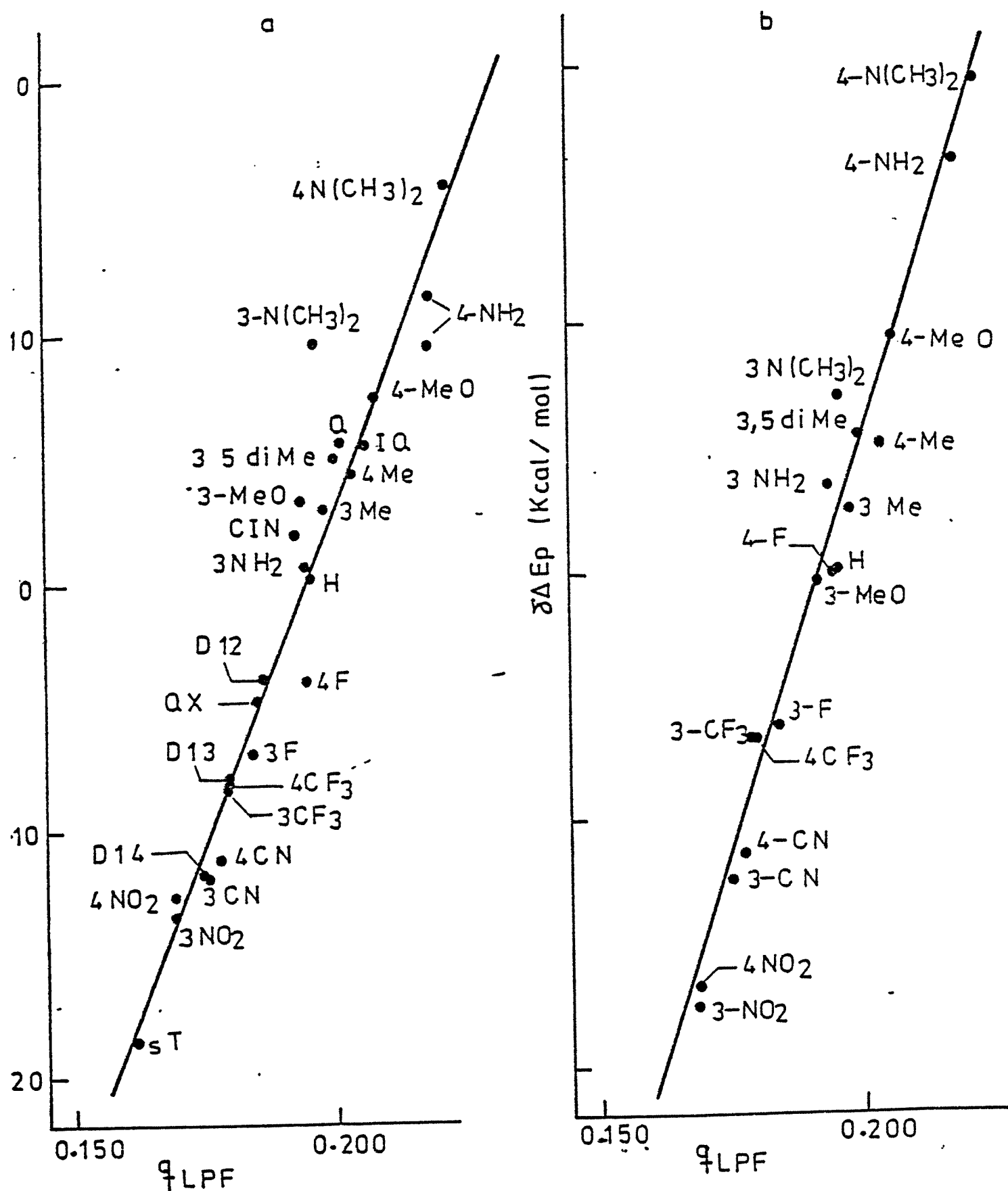
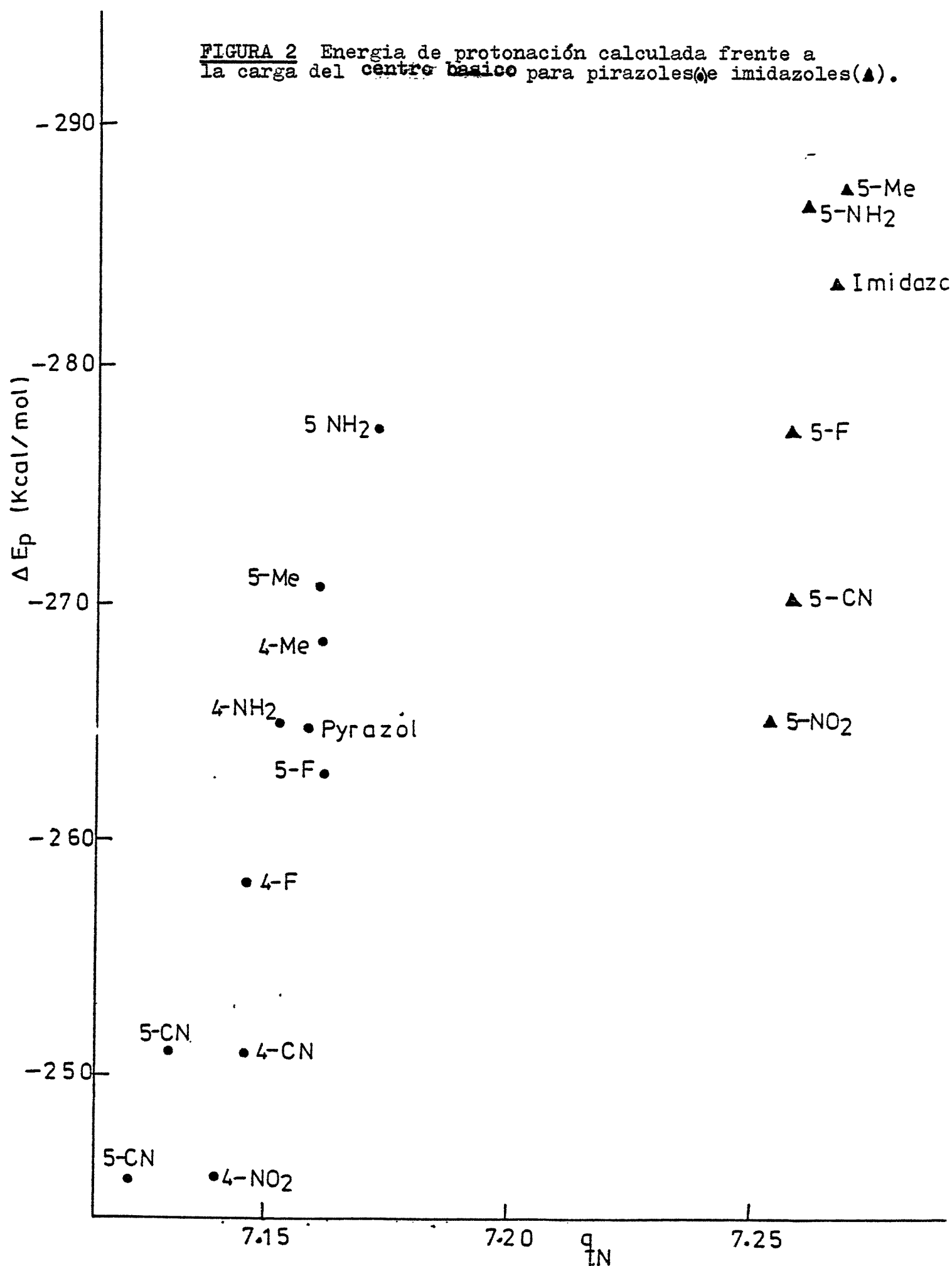


FIGURA 1a) Energía de protonación experimental en fase gas frente a la carga del par solitario.  
b) Energía de protonación calculada vs.  $q_{LPF}$ .

FIGURA 2 Energía de protonación calculada frente a la carga del ~~centro básico~~ para pirazoles(●) e imidazoles(▲).



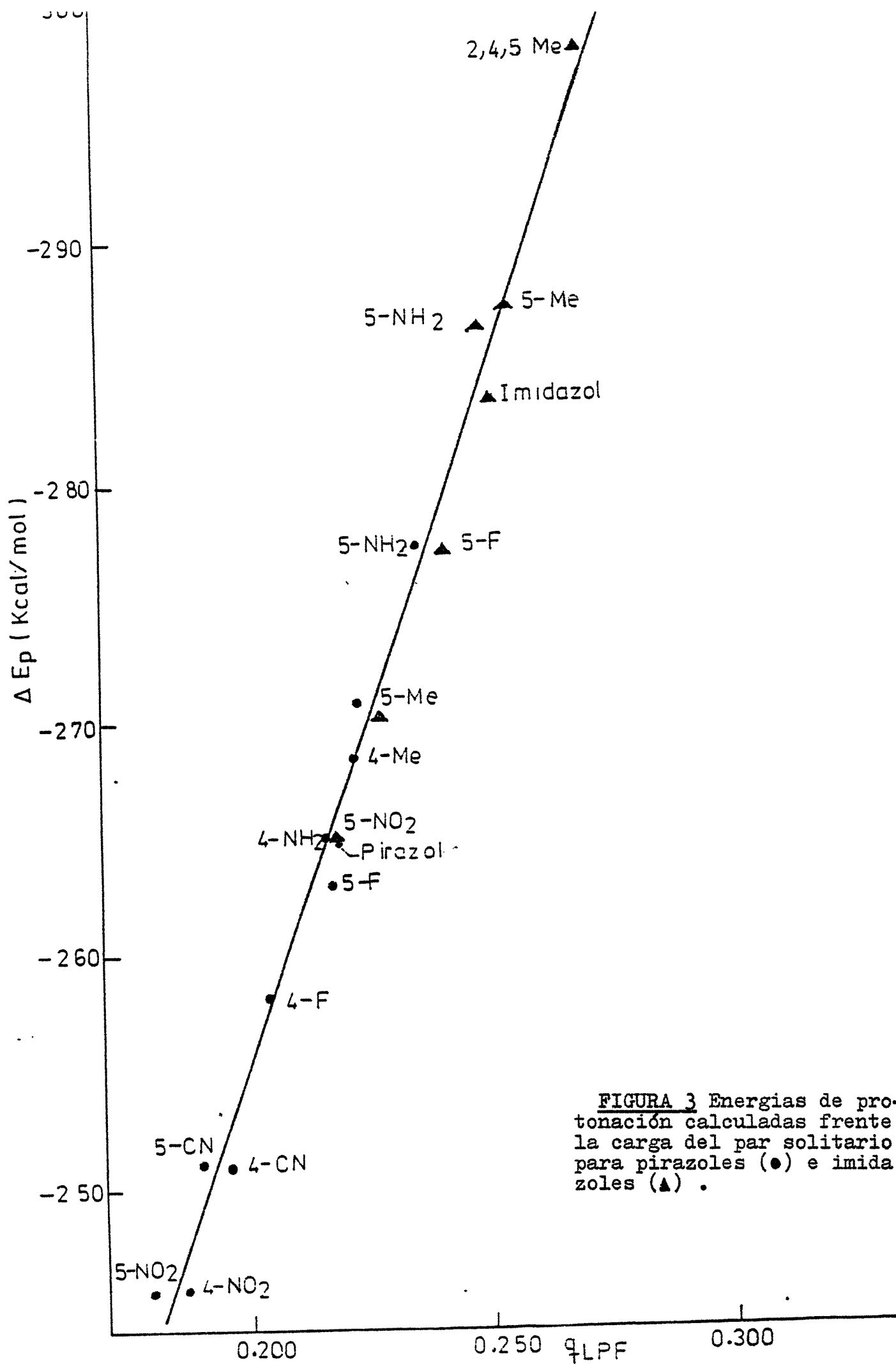


FIGURA 3 Energías de protonación calculadas frente a la carga del par solitario para pirazoles (●) e imidazoles (▲).

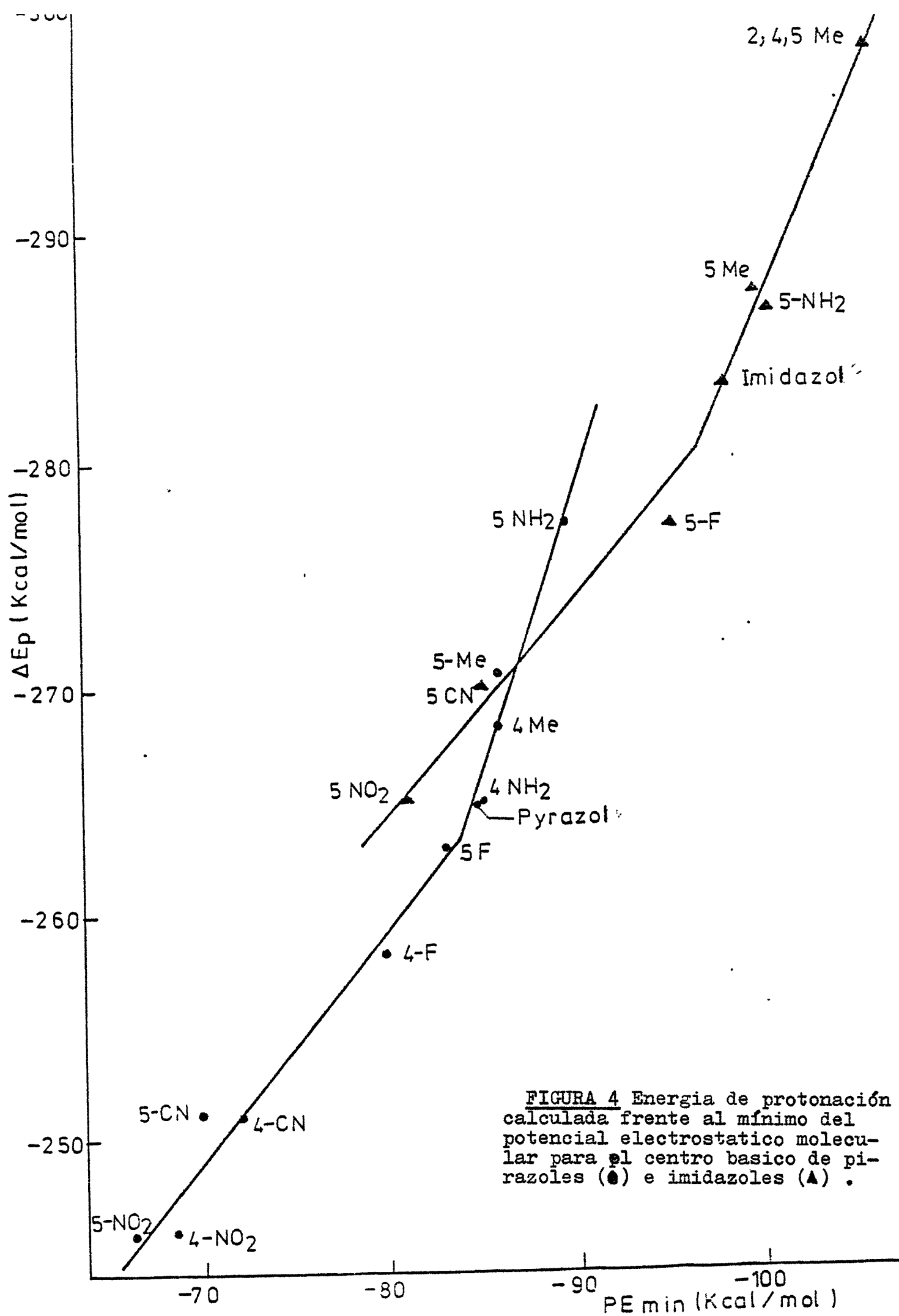
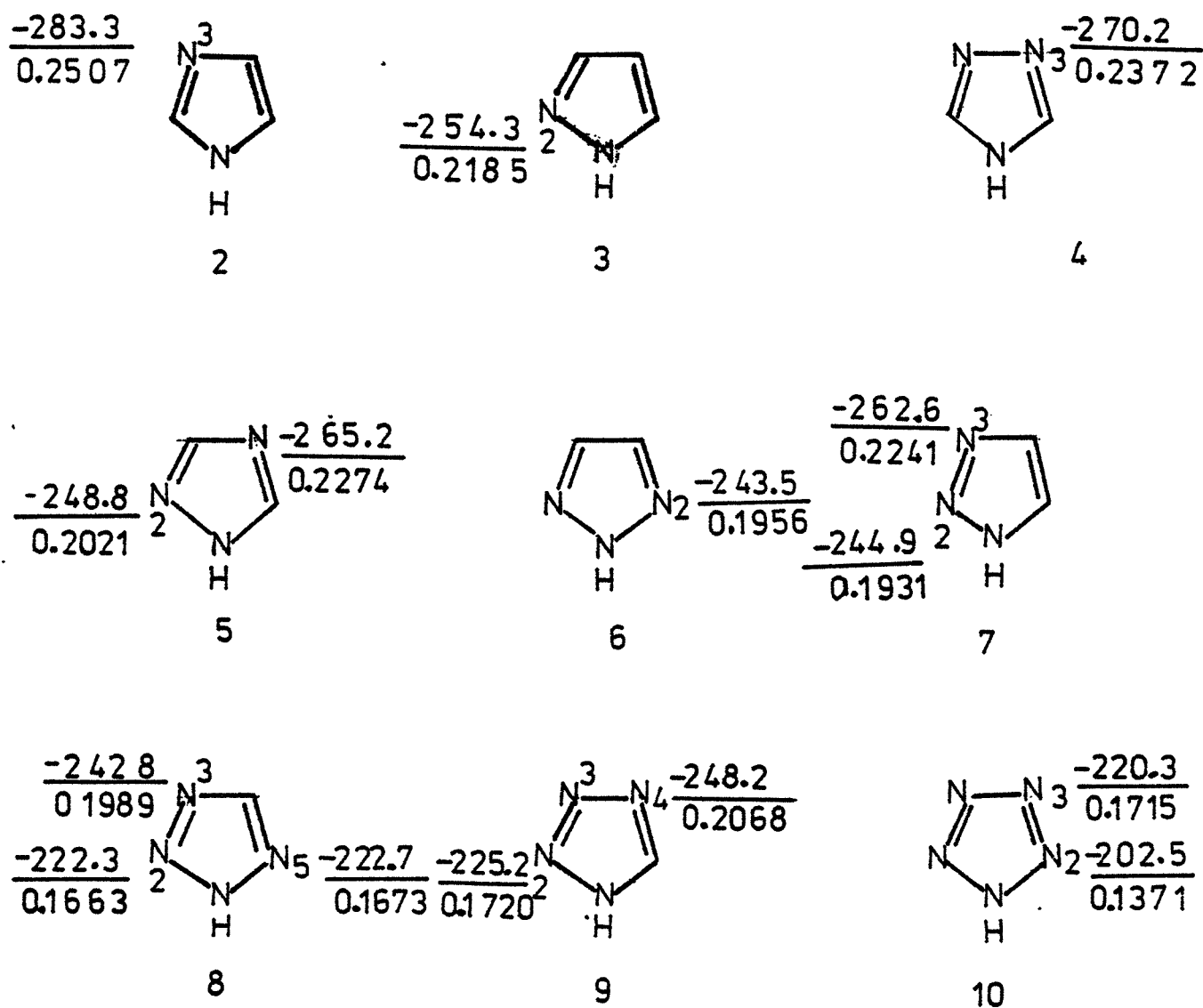
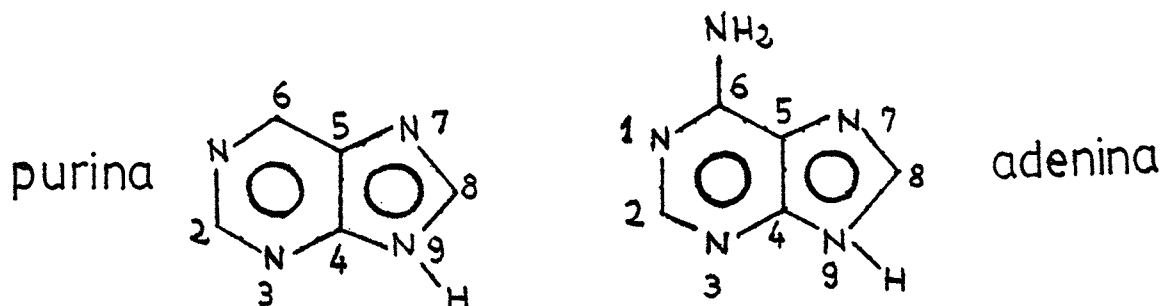


FIGURA 4 Energía de protonación calculada frente al mínimo del potencial electrostatico molecular para el centro basico de pirazoles (●) e imidazoles (▲).



**FIGURA 5** Energías de protonación ( Kcal./mol )  
y calgas de par solitario para diversos azoles .

Aplicaremos ahora método de la carga del par solitario(1), (2), (3) al estudio de la basicidad de la purina y la adenina, conocidas bases orgánicas que forman parte del ADN, y cuyas actividades biológicas dependen en gran medida de la posición en donde se protonan (27).



Sobre la protonación de estas bases conocemos únicamente un estudio 'ab initio' a nivel STO-3G (10) optimizando la estructura de la adenina y sus tres posibles formas protonadas. La protonación se realiza en el plano, ya que está demostrado que la protonación  $\Pi$  es menos favorable energéticamente (véase las referencias indicadas en (10)). De acuerdo con este estudio la protonación ocurre preferentemente en las posiciones N1 y N3, (y en este orden) frente a la N7. Sin embargo en este artículo el grupo  $NH_2$  se sitúa en el plano molecular, y no se efectúa ningún estudio de las demás formas tautoméricas de la adenina.

Tales estudios tienen bastante importancia, ya que Watson(22) afirma que los fenómenos de mutagénesis espontánea, responsables de la evolución de la vida se deben a la presencia de tautómeros de las bases nucleicas en la formación de las cadenas de ADN.

De hecho ya en 1975 (11) se empezaron a estudiar formas tautoméricas de la purina. Un estudio de Scanlan y Hiller (9) sobre formas tautoméricas de las bases del ADN (aunque no estudia ni purina ni adenina) marca la importancia del problema del tautomerismo. Sin embargo no estudia la protonación de estas bases.

Shibata et al (21) han optimizado a nivel STO-3G las estructuras de uracilo y Palmer et al (17) la de la citosina, también 'ab initio'. Mezey y Ladik (23) (28) no optimizan geometrías para estudiar tautomerismo y protonación STO-3G.

Por métodos semiempíricos hay abundantes estudios sobre el tautomerismo de las formas neutras de las diferentes bases de las ácidos nucleicas (17), (18), (19). En ellos se da especial importancia a la disposición adecuada de los sustituyentes del anillo (distintos conformeros).

Miertus y Trebaticka (15) con MNDO/3 obtienen que la protonación de la forma principal de la adenina sigue el orden  $N(1) > N(3) > N(7)$ .

Buda y Susula (19) indican con el método MNDO, que el tautómero más estable es el así indicado en el esquema 1 coincidiendo con Mezey y Ladik (23), estos usando métodos ab initio y con geometrias construidas.

Dentro del campo experimental, hay estudios sobre protonación de adenina y purina en medio ácido fuerte mediante RMN y calorimetría (14); estudios RMN en dimetilsulfóxido (12); estudios de efectos de sustitución en la protonación de adenina por difracción de Rayos X (16); estudios de tautomerismo en la pirina, y de su protonación por técnicas RMN (13), (7), (8). Meot-Ner (4) ha medido las basicidades en fase gas por espectrometría de masas a alta presión de adenina y purina.

Los resultados experimentales indican que la posición N1 está favorecida, en la protonación del tautómero más estable de la adenina, y la existencia de importantes equilibrios tautoméricos.

#### Resultados propios

Hemos efectuado calculos al nivel STO-3G sobre las geometrias INDO reescaladas (7) de las formas neutras y protonadas de las distintas moleculas estudiadas, y a nivel STO-3G+LPG para obtener la carga del par solitario.

Para predecir las afinidades protónicas de estas bases púricas dentro de la aproximación indicada es preciso disponer de correlaciones fiables de afinidades protónicas experimentales frente a cargas del par solitario para sistemas que presentan análogos centros básicos. Esto plantea el primer problema importante puesto que tanto en purina como en adenina hay centros básicos en el anillo de cinco y en el seis miembros. Resulta, pues, que al menos son precisas dos correlaciones diferentes puesto que como se mostro con anterioridad la LPG es sensible a detalles de hibridación en el centro básico.

Respecto a los centros básicos del anillo de seis miembros es lógico esperar que obedezcan a la correlación discutida en el capítulo anterior para piridinas sustituidas, diazinas, etc, y será esta correlación, a la que se ha añadido las moléculas de acridina y fenacina cuya afinidad protónica experimental se conoce, la empleemos para el análisis de estos centros básicos, si bien, como se discutirá con posterioridad, se presentarán algunas excepciones.

Es mas difícil estudiar las afinidades de los centros básicos pertenecientes al anillo de 5 miembros, debido a la falta de información experimental referida a la protonación en fase gas de este tipo de centros básicos, y por ello solamente podremos efectuar una estimación usando los pocos compuestos en las que se han medido sus afinidades protónicas: imidazol, N-metil-imidazol y imidazo (1,2a) piridina, recientemente medidas por Robert Taft (25).

Este limitado número de compuestos para los que existe evidencia experimental en fase gas reduce considerablemente la fiabilidad de la correlación de afinidades protónicas frente a  $\Delta L P F$ , por lo que solo podremos hablar de estimación de las afinidades protónicas de los centros básicos N7, o en su caso, N.9.

Es necesario indicar que en el caso de los centros básicos en el anillo de seis miembros, el nitroseno N3 no sigue la correlación indicada anteriormente, para piridinas, diazinas, etc, que si deberá ser seguida, al menos en principio, por N1.

En efecto, un analisis detallado de las características del par solitario sobre N1, revela que estas son coincidentes con los antedichos sistemas heteroaromaticos, es decir, las características del correspondiente orbital molecular localizado son completamente coincidente con las de aquellas familia de compuestos y la propia estructura local ( mismo valor del ángulo endocíclico centrado en dicho nitroseno) revela una practica constancia de la hibridación sobre dicho centro basico.

Ninguna de estas afirmaciones es aplicable a N3. La variación del ángulo endocíclico centrado en N3 revela una muy diferente participación "p" en la formación de los híbridos centrados sobre este átomo: tanto en aquellos que participan en los orbitales moleculares enlazantes como en el no-enlazante que sustenta el par solitario. En efecto, nuestros resultados muestran que el ángulo endocíclico centrado en N3 es del orden de 7 grados menor (29) que el sustentado en sistemas piridínicos típicos y por consiguiente también del orden de 7 grados menor que el ángulo centrado sobre N1.

Este cierre del ángulo endocíclico indica que respecto, por ejemplo a los híbridos centrados en N1, los centrados en N3 y que participan en los enlaces con los átomos tienen mayor carácter "p" (menor ángulo entre los híbridos (24)). Obviamente, este incremento de carácter "p" en los dos híbridos que participan en los enlaces debe producirse a expensas de una reducción del mismo en el híbrido que sustenta el par solitario. Consecuentemente, el par solitario se encuentra más ligado al centro básico (mayor participación "s") y su naturaleza es, pues, marcadamente diferente: Véase tabla 1.



Nuestros resultados teóricos muestran que para ambos compuestos las estabilidades relativas de las diferentes formas tautoméricas siguen la secuencia siguiente:



(ver figura 1) por lo que en primera instancia nos limitaremos a la discusión de las dos primeras, que se predicen como claramente predominantes en fase gas.

Existe alguna evidencia experimental referida a la adenina, aunque no es en fase gas, sobre esta estabilidad relativa: los datos RMN(7) indican que el tautómero sustituido en 9 es el más estable tanto en agua como en dimetilsulfóxido, aunque el equilibrio en agua esté menos desplazado hacia la forma N9-H, que en dimetilsulfóxido (aprox. 20% de N7-H en la mezcla acuosa y 13% en dimetilsulfóxido).

Tres factores son claramente responsables de la predominancia de la forma N9-H respecto a la N7-H:

- Las repulsiones entre pares solitarios electrónicos son mucho más fuertes en la última forma (N7-H) que en la primera (N9-H).
- La situación que se da en la forma N7-H, en la cual existen dos centro (N3 y N9) fuertemente atractores de electrones mucho más cercanos entre sí que en la forma N9-H, contribuye a desestabilizar aquella frente a ésta.
- Un tercer hecho, parcialmente relacionado con el anterior es que la forma N9-H conduce a estructuras resonantes (2b) en las que las cargas positiva y negativa están más próximas entre sí que en las correspondientes formas resonantes (2a) asociadas al tautómero N7-H, lo que obviamente conduce a una mayor estabilidad del primero.

Las afinidades protónicas calculadas para los dos tautómeros predominantes obtenidas a partir de las correspondientes cargas del par solitario se muestran en la figura 2.

Llamamos la atención sobre el hecho de que los valores predichos por nosotros muestran que, tanto para purina como para adenina, N1 es el centro más básico y sus respectivas basicidades intrínsecas concuerdan muy bien con los valores experimentales fase gas (4) (217.2 Kcal/mol frente a 223.0 Kcal/mol para la adenina. Todos los valores experimentales están referidos al PA (NH<sub>3</sub>)=105.0 Kcal/mol). Meot-Ner (4) solo estudiar la protonación en fase gas de las formas más estables de purina y adenina (N9-H).

La mayor afinidad protónica de la adenina respecto a la purina queda explicada por el efecto del sustituyente -NH<sub>2</sub>.

El siguiente aspecto a considerar se refiere al efecto que sobre la basicidad observada para estos compuestos supone la presencia relativa de otras formas tautoméricas además de la N9-H. Esta cuestión no es meramente académica tal y como ilustraremos a continuación.

De acuerdo con los resultados que acabamos de discutir el tautómero N9-H protona sobre N1, conduciendo a la forma catiónica 3a (ver esquema 3).

Sin embargo, una vez la protonación ha tenido lugar, son perfectamente factibles, entre otros, los equilibrios presentados en el esquema 3. Debe notarse que la forma 4a puede considerarse como el resultado de la protonación del tautómero N7-H, mientras que las formas 3b y 4b pueden considerarse como resultado de la protonación del tautómero N1-H.

Si dirigimos nuestra atención al segundo tautómero en orden de predominancia (el sustituido en la posición N7) se observa en la purina una desactivación del N1, pasando a ser el N9 el centro más básico. En el caso de la adenina, el cambio tautomérico del sistema N9-H al N7-H no afecta a la naturaleza del centro más básico, permaneciendo N1 como tal.

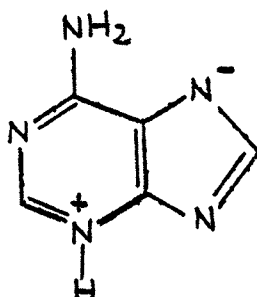
Esto nos indica que hay únicamente una concordancia parcial entre el comportamiento predicho en fase gas y el observando en disolución.

En efecto, la evidencia experimental, aunque no es concluyente, en el sentido de que estudios de espectroscopia ultravioleta (30) parecen indicar que las purinas alquiladas en N7 protonan en nitrógenos diferentes a las alquiladas en N9, las evidencias de RMN en disolución acuosa parecen concluir, sin lugar a dudas que la protonación ocurre en N1(13) y solo se produce diprotonación en N1 y N9 en medios ácidos fuertes (8).

Por el contrario los datos RMN (7) indican que la adenina sufre la protonación en N1 aunque se produce una menor protonación en N3 y N7. Dichos estudios también confirman el hecho de que N3 es ligeramente más básico en la forma sustituida en 7 que en la N9-H, lo cual estaría de acuerdo con nuestras predicciones en fase gas (ver figura 2). El dimetil sulfoxido la adenina protona en N1 y N3 pero estando mucho más favorecida la posición N1.

Dediquemos ahora nuestra atención a los tautómeros menos favorecidos energéticamente: N1-H y N3-H.

Para ambos tautómeros y para ambos tipos de compuestos se observa una notoria activación del anillo imidazólico y una notable desactivación del anillo de seis miembros (figura 3). En efecto, tanto para purina como para adenina y tanto en el tautómero N1-H como en el N3-H se predice que los centros N7 y N9 son fuertemente básicos (considerablemente más básicos que N1 en el tautómero más estable) mientras que la basicidad de N1 (óN3) disminuye dramáticamente. De un modo mas particular, para los tautómeros sustituidos en N1, se predice como centro más básico N9 seguido de N7, para ambos compuestos. Sin embargo para el tautómero N3-H, es N7 el centro más básico (en el caso particular de la adenina su basicidad es comparable a la de N9).



(5)

Esta activación de N7 parece poner de manifiesto una fuerte contribución de formas resonantes (5) para aquellos casos en que la sustitución tiene lugar sobre N3.

Es de destacar que en dimetilsulfóxido, la adenina metilada en N3, sufre protonación exclusivamente en N7 (12), de acuerdo con el comportamiento predicho por nuestros resultados para la fase sas.

Debe notarse además que estos resultados son coherentes con los equilibrios tautoméricos que uno puede esperar para las formas catiónicas y que se presentaron anteriormente en el esquema 3.

Este peculiar comportamiento puede explicarse facilmente. El cálculo de las correspondiente distribuciones de carga revela que cuando el equilibrio tautomérico se desplaza hacia formas en las que la sustitución tiene lugar sobre un N perteneciente al anillo de seis miembros, se produce simultaneamente una notoria migración de la carga electrónica (del orden de 0.3 electrones) desde el anillo de seis miembros hacia el imidazólico, lo que produce, lógicamente un notorio incremento de la basicidad de este y una paralela disminución de la de aquel.

Este hecho está corroborando por las características del correspondiente potencial molecular electrostático, que se presenta en las figuras 5 y 6 para el tautómero más estable y el N1-H de la purina, respectivamente y que claramente ilustran este fenómeno.

Un fenómeno parecido ha sido reportado en la literatura en el estudio teórico de la basicidad de 1M-7 azaindol y 7 Me-7H-pirrolo (2,3-6) piridina (20), presentados en la figura 3.

Bibliografía Capítulo 6

- 1) Catalán, De Paz, Yañez y Elsuero. J. Mol. Struct. (1984)108, 161-172.
- 2) Catalán, De Paz, Yañez y Elsuero. J. Am Chem. Soc. (1984)106, 6552-5556.
- 3) Catalán, De Paz, Yañez y Elsuero. Chem. Scripta. (1984), 24 84-91
- 4) Meot-Ner. J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 2396-2403
- 5) Catalán, Pérez y Yañez. Tetrahedron (1982) 38, 3693-3699
- 6) R. W. Taft. Comunicación Privada.
- 7) Gonella, Nakanishi, Holtwick, Horowitz, Kanamori, Leonard, Roberts. J. Am. Chem. Soc. (1983) 105, 2050.
- 8) Shumacker y Gunther. Chem. Ber. (1983) 116, 2001-2014
- 9) Scanlan y Hiller J. Am. Chem. Soc. (1984) 106, 33737-3745
- 10) Del Bene J. Phys. Chem. (1983) 87 367
- 11) Kleiner y Elder. Mol. Phys. (1975) 357-372
- 12) Ishino, Sakasuchi, Morimoto, Okaitezu. Chem. Pharm. Bull. (1981), 20, 2403-2407
- 13) Gonella y Roberts J. Am. Chem. Soc. (1982) 104, 3162-3164
- 14) Benoit y Frechette Can. J. Chem. (1984) 62, 995-1000
- 15) Miertus y Trebaticka. Collection Czechoslovak Chem. Commun. (1983) 48, 3517-3526
- 16) Kistenmacher, Shisematsu, Weinstein. J. Mol. Struct. (1975) 25, 125-129
- 17) Palmer, Wheeler, Kwiatkowski, Lesyins. J. Mol. Struct. (Theochem) (1983) 92, 283-302
- 18) Buda y Sysula J. Mol. Struct. (Theochem) (1983) 92, 255-265
- 19) Buda y Sysula J. Mol. Struct. (Theochem) (1983) 92, 267-267
- 20) Catalán, Mo, Pérez, Yañez, Amat-Guerri, Nouveau J. Chim. (1984) 8, 87-91

- 21) Shibata, Zielinski, Rein. Int. J. Quantum Chem. (1980) 18, 323.
- 22) Watson. The molecule Biology of the Gene. Benjamin New York (1970) segunda edición.
- 23) Mezey y Ladik. Theor. Chim. Acta. (1979) 52, 129
- 24) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct. (Theochem) (1983) 94, 143-153
- 25) R. W. Taft. Comunicación Privada.
- 26) Lin, Yu, Peng, Akiyama, Lee, Le Breton. J. Am. Chem. Soc. (1982) 104, 3162-3164
- 27) Buchner, Maurer, Ruterjans. J. Mag. Reson. (1978) 29, 45-63
- 28) Mezey, Ladik y Barry. Theor. Chim. Acta (1980) 54, 251-258
- 29) Catalán, Mo, de Paz, Pérez y Yañez. Nucleic Acid Research Symposium series número 14. (1984) 105, IRL Press Limited, Oxford (England).
- 30) Albert y Brown J. Chem. Soc. (1954) 2060-2071

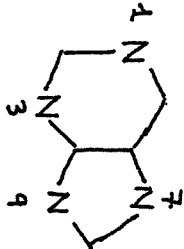
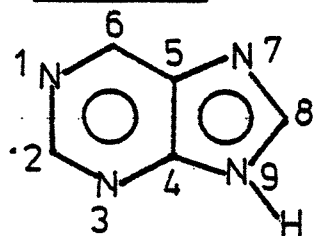


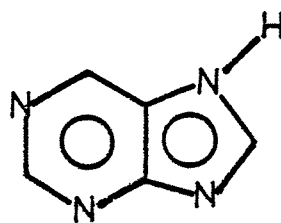
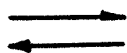
Tabla 1 Orbitales de par solitario medidas con base STO-3G

Tautómero	Distancia al Centroide u.a		$\left(\frac{Coef R_x^2}{Coef s_z^2}\right) + \left(\frac{Coef R_y^2}{Coef s_z^2}\right)$ del O.M.L. de par solitario	
N9-H Purina	N1	0.6594	0.79	
	N3	0.6495	0.72	
	N7	0.6428	0.65	
N7-H Purina	N1	0.6578	0.56	
	N3	0.6542	0.47	
	N9	0.6404	0.64	
N3-H Purina	N1	0.6504	0.79	
	N7	0.6440	0.61	
	N9	0.6397	0.57	
N1-H Purina	N3	0.6437	0.79	
	N7	0.6444	0.60	
	N9	0.6446	0.60	
Tautómero	Distancia al Centroide u.a		$\left(\frac{Coef R_x^2}{Coef s_z^2}\right) + \left(\frac{Coef R_y^2}{Coef s_z^2}\right)$ del O.M.L. de par solitario	
N9-H adenina	N1	0.6632	0.87	
	N3	0.6458	0.65	
	N7	0.6454	0.67	
N7-H adenina	N1	0.6553	0.78	
	N3	0.6506	0.74	
	N9	0.6410	0.64	
N3-H adenina	N1	0.6474	0.79	
	N7	0.6474	0.63	
	N9	0.6417	0.58	
N1-H adenina	N3	0.6407	0.79	
	N7	0.6477	0.62	

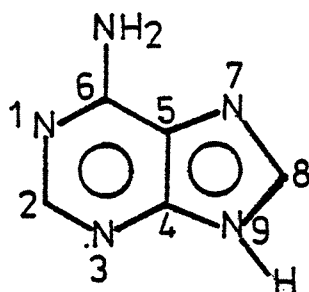
### ESQUEMA 1



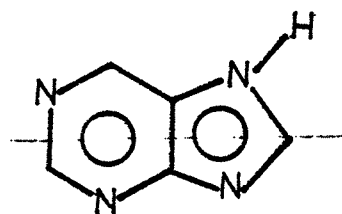
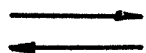
1 a



1 b

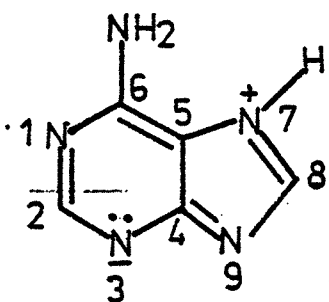


1 c

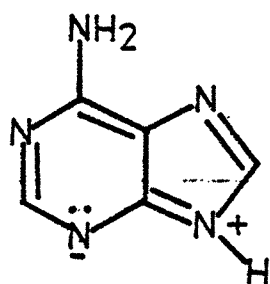


1 d

### ESQUEMA 2

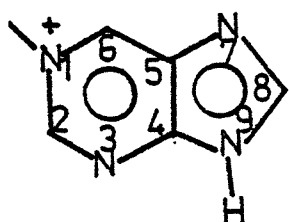


2 a

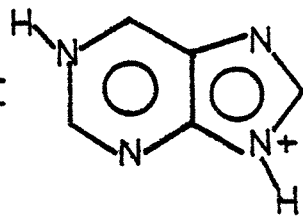


2 b

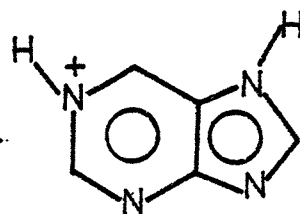
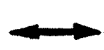
### ESQUEMA 3



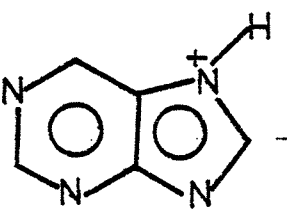
3 a



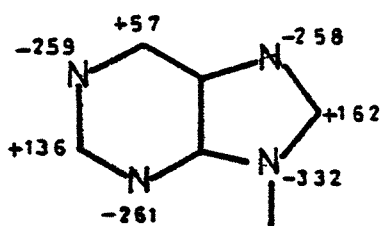
3 b



4 a

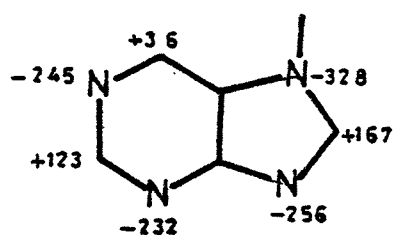


4 b



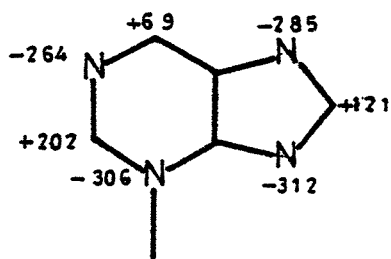
$$q(\text{anillo de 5}) = -82$$

$$E_T = -404.287954$$



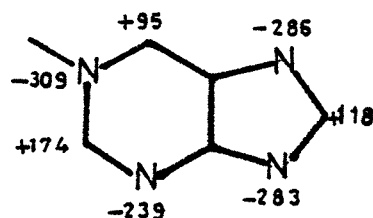
$$q(\text{anillo de 5}) = -75$$

$$E_T = -404.281314$$



$$q(\text{anillo de 5}) = -405$$

$$E_T = -404.249019$$

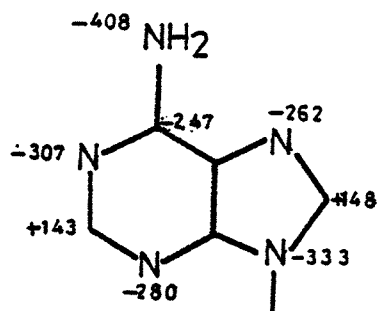


$$q(\text{anillo de 5}) = -382$$

$$E_T = -404.244271$$

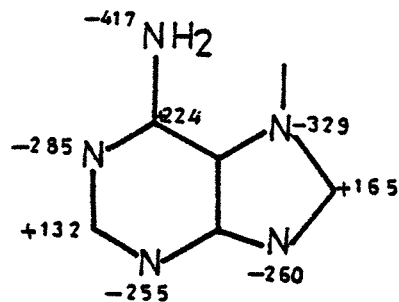
**FIGURA 1** Energías ( u. a. ) y cargas atómicas para los distintos tautómeros de la purina .





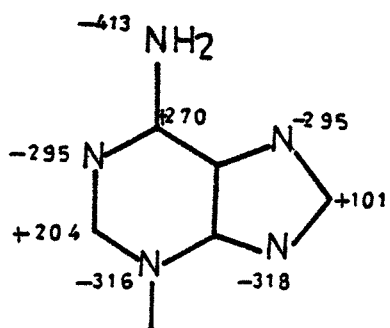
$$q(\text{anillo de 5}) = -110$$

$$E_T = -458.608410$$



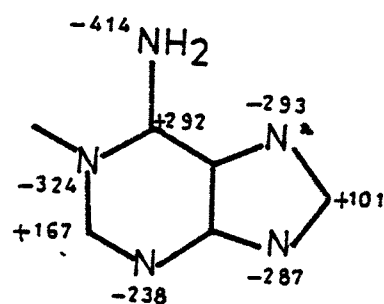
$$q(\text{anillo de 5}) = -90$$

$$E_T = -458.603860$$



$$q(\text{anillo de 5}) = -452$$

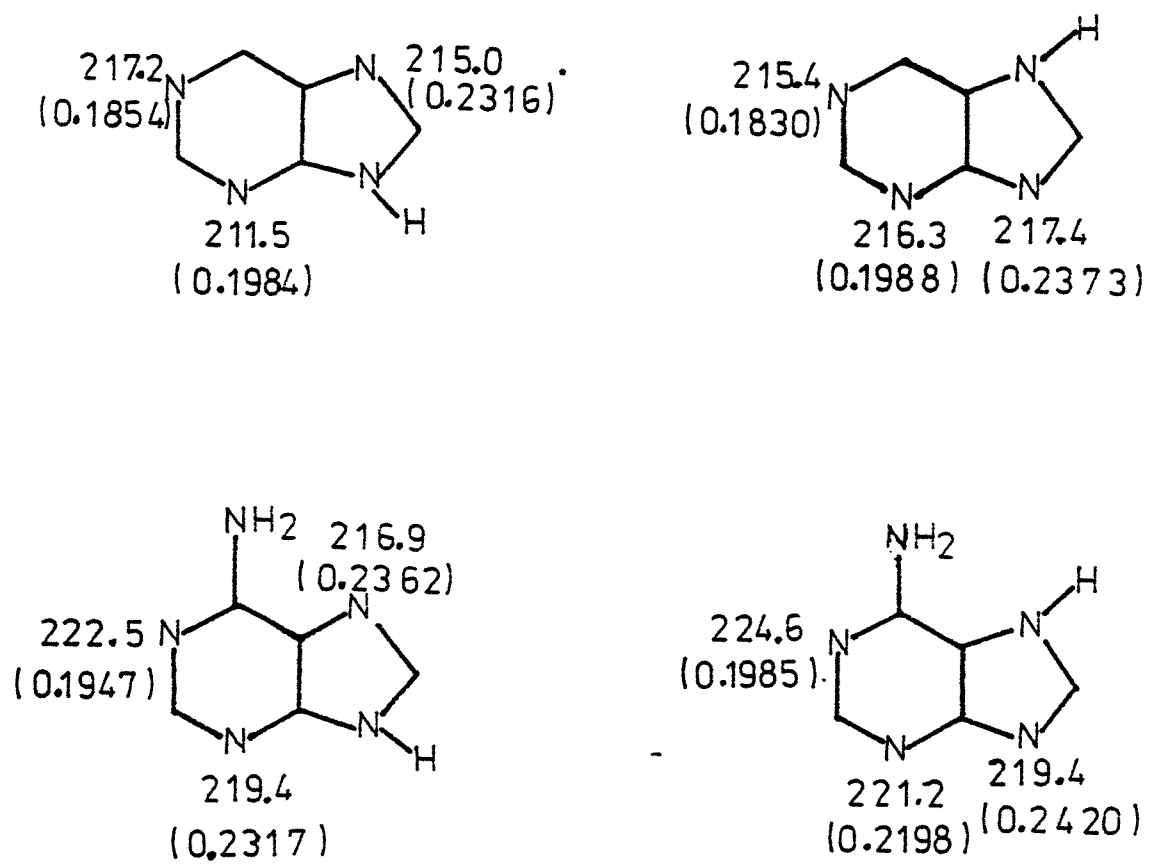
$$E_T = -458.583069$$



$$q(\text{anillo de 5}) = -419$$

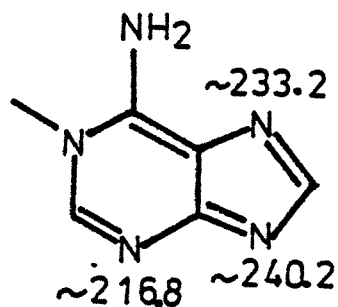
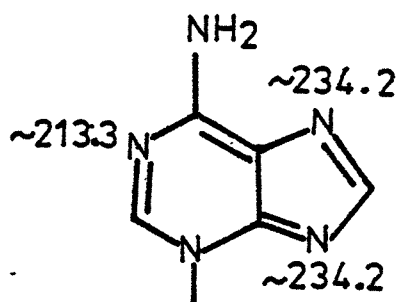
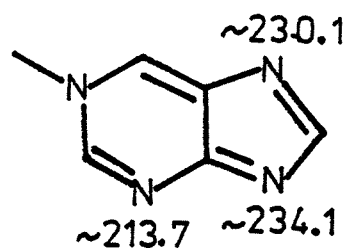
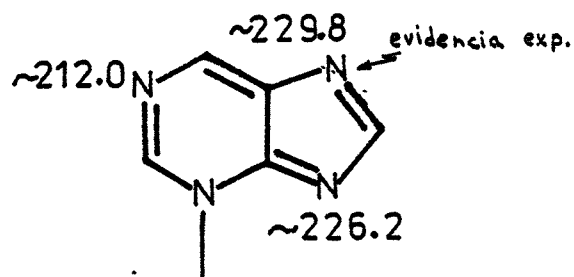
$$E_T = -458.573775$$

FIGURA 1 ( Cont. ) Energias ( u.a. ) y cargas atómicas ( Mulliken ) para los distintos tautómeros de la adenina.

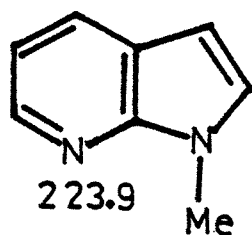


**FIGURA 2** Energía de protonación ( Kcal./mol ) y carga del par solitario ( entre parentesis ) para los dos tautómeros mas estables de las moléculas de purina y adenina .

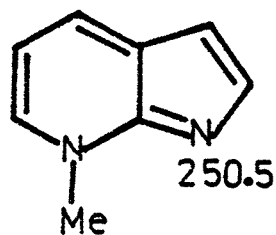
**FIGURA 3** Energias de protonacion para los tautómeros menos estables de purina y adenina . ( Kcal./mol )



1-Me-7-Azaindol

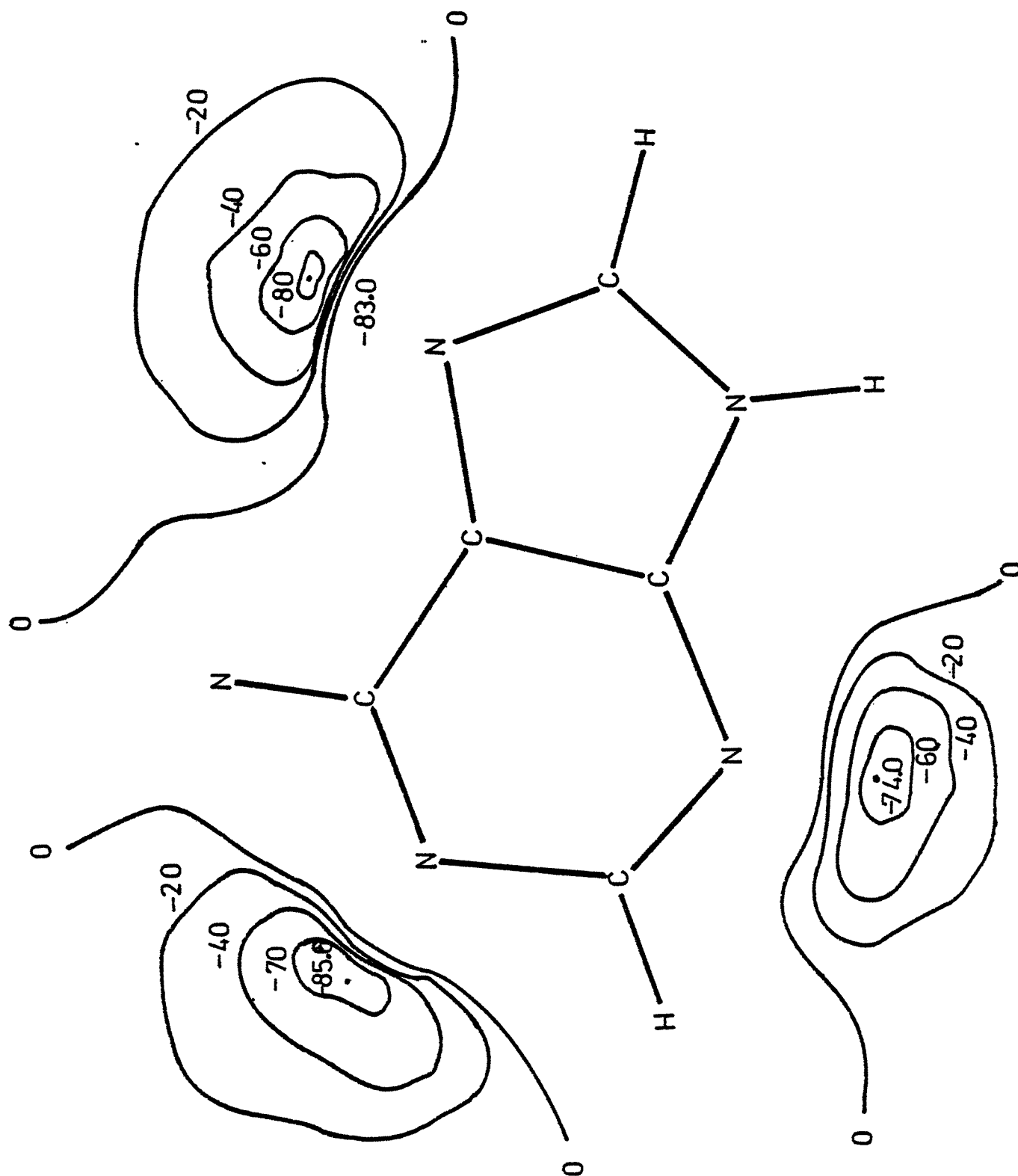


7-Me-7H-pirrólo (2,3,6) piridina

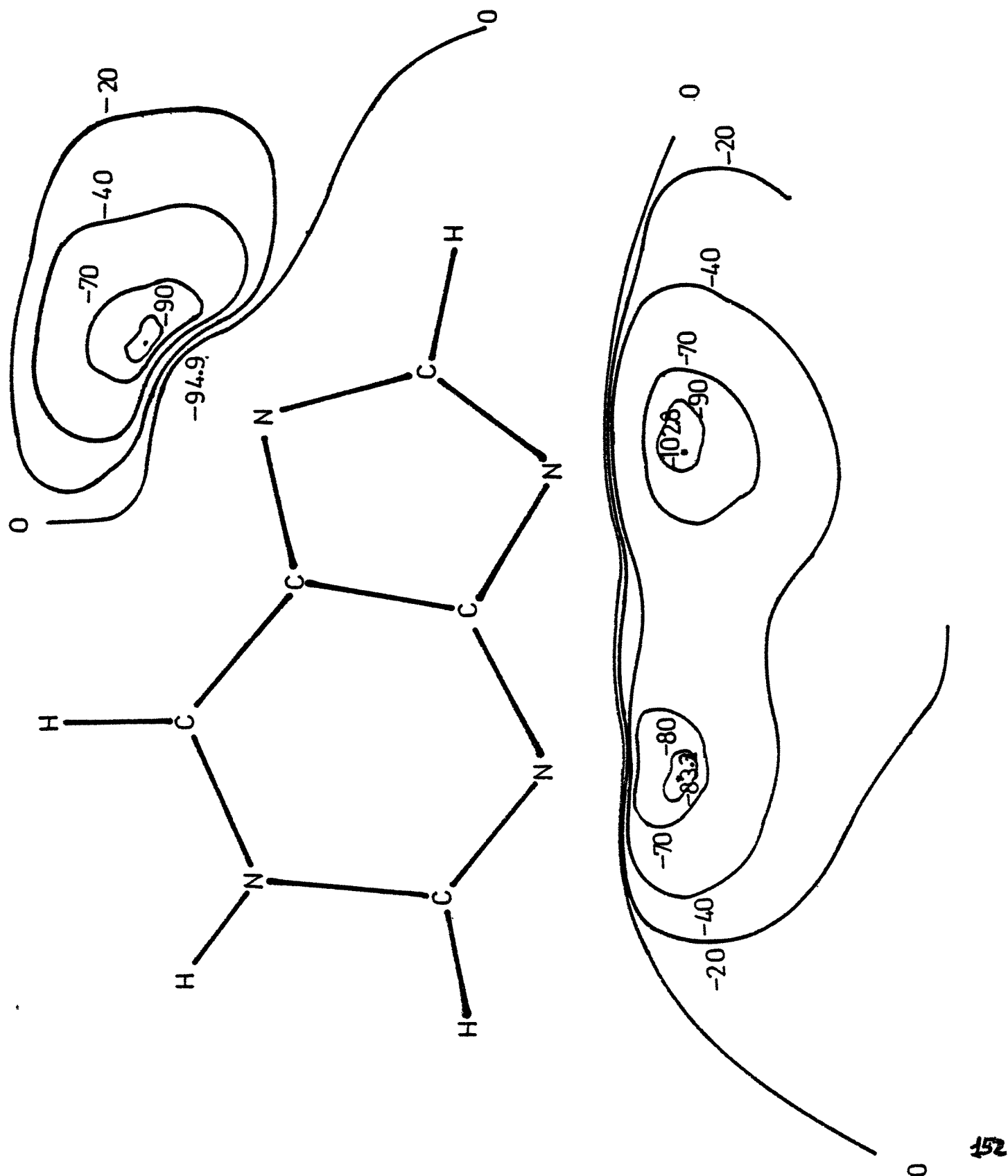


Valores tomados de ref. (20) .

FIGURA 4 Mapa de potencial electrostatico molecular para la N9-H purina .



**FIGURA 5** Mapa de potencial electrostatico molecular para la N1-H purina .



En capítulos precedentes hemos tenido ocasión de discutir la influencia que determinados equilibrios tautoméricos pueden tener sobre la actividad básica exhibida por compuestos donde aquellos son factibles. A ello hay que añadir otros casos ya publicados, como la influencia del equilibrio lactima-lactama en el caso específico de las piridinas(8). Consecuentemente creimos interesante el analizar con un poco más de detalle estos tautomerismos en las bases del tipo de las estudiadas a lo largo de esta memoria y más concretamente en los azoles.

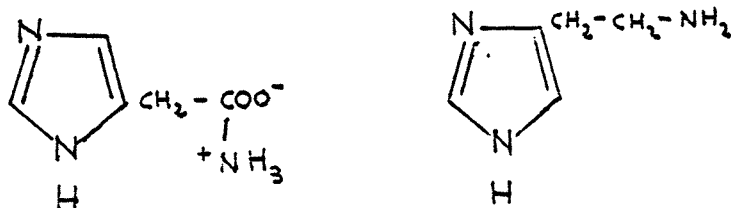
Para estos compuestos en particular han sido determinadas constantes de equilibrio tautomérico tanto en disolución como en estado sólido, con bastante exactitud (por cristalografía de Rayos X (9), y más recientemente por espectroscopia RMN de  $^{13}\text{C}$  de alta resolución de sólidos (10)).

Sin embargo no se puede decir lo mismo de los estudios en fase gaseosa, que implicarían el empleo de técnicas de microondas, espectroscopia fotoelectrónica y espectroscopia de masas, aunque para azoles con suficiente presión de vapor parecen muy prometedores los estudios de RMN en fase gas (11).

Por tanto creemos que el obtener datos correspondientes al proceso en fase gas tiene interés "per se".

Discutiremos en primer lugar los tautomerismos que son posibles en triazoles y tetrazoles, y su conexión con los procesos de transferencia protónica discutida en capítulos precedentes.

En segundo lugar discutiremos el caso particular del tautomerismo de imidazoles sustituidas en 4 (5). Esta particular elección no es caprichosa. Por un lado, una parte considerable de esta memoria se ha destinado al estudio de la basicidad en fase gas de estos compuestos y por otra parte algunos derivados del imidazol como la histidina e histamina son importantes componentes de enzimas

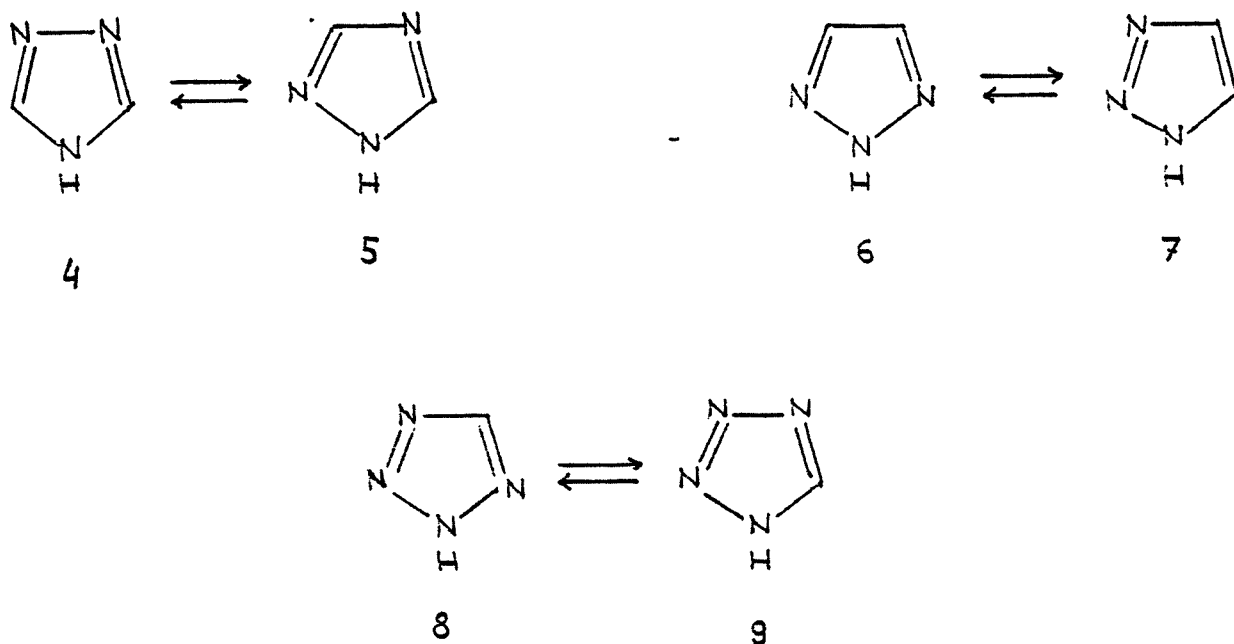


y proteínas que forman parte de frecuentes procesos fisiológicos y es un hecho bien establecido (1) que el cambio tautomérico entre los tautómeros  $\text{N}^{\text{H}}\text{-H}$  y  $\text{N}^{\text{H}}\text{-H}$  es una parte importante en su acción como aceptores de  $\text{H}_2$  y en su actividad bioquímica. Análogamente, por ejemplo, es un hecho bien probado que el 5- $\text{NO}_2$ -imidazol presenta una actividad bioquímica considerablemente más alta que el tautómero sustituido en 4. Consecuentemente se ha dedicado una notoria atención al estudio de la preferencia

tautomérica para este sistema y otros similares, aunque como para otros azoles, exclusivamente en disolución.

Ello conlleva el que no se ha establecido si dicha preferencia es una función de efectos específicos de las sustituyentes o bien una consecuencia de alguna interacción específica con el disolvente o de ambas.

Empezaremos discutiendo aquí aquellos equilibrios prototrópicos en las que intervienen tetrazoles (tabla 1).

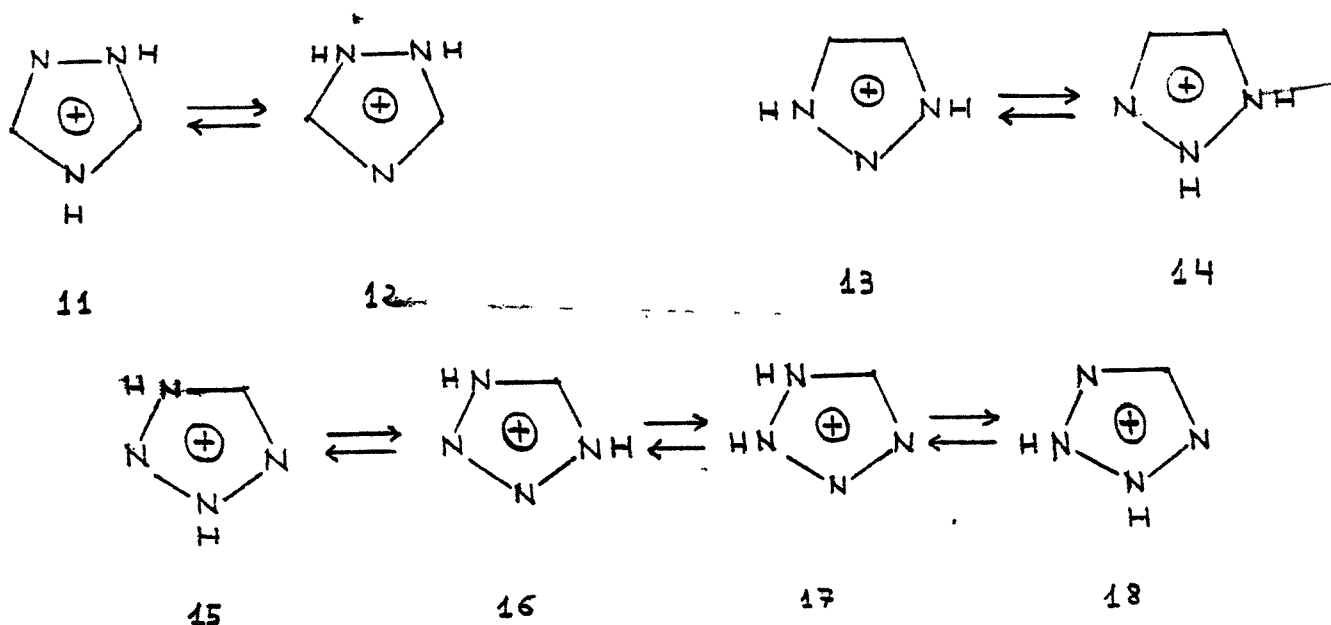


De nuestros resultados puede deducirse que hay una preferencia notoria por el tautómero 5 respecto al 4, el tautómero 8 es el más estable de su par y el tautómero 6 muestra solamente una ligera preferencia respecto al 7.

Estos hechos encontrados parecen confirmarse por la evidencia experimental que poseemos, la cual se puede resumir del siguiente modo:

- el tautómero 1H del 1,2,4 triazol (compuesto 5) es siempre el más estable (microondas (12) y (13), espectrometría de masas (14) y espectroscopia fotoelectrónica (15)),
- Los dos tautómeros del 1,2,3 triazol (compuestos 6 y 7) están presentes en fase gas (microondas (16) y espectrometría de masas (17)).
- Ambos tautómeros del tetrazol (compuestos 8 y 9) están presentes en fase gas (microondas (18) pero el más estable es el 8 (espectrometría de masas (19)).

Como hemos calculado las energías totales de los distintos cationes de triazoles y tetrazoles tenemos la posibilidad de efectuar una discusión del equilibrio tautomérico entre las sales protonadas de azoles, que será, como discutiremos poco más adelante, bastante ilustrativo.



La tabla I muestra que las diferencias energéticas entre las cationes son mayores que entre las moléculas neutras y por tanto podemos tener una cierta seguridad de que las estructuras 11, 13 y 16 son claramente predominantes.

Aunque no hay datos experimentales con los que comparar (solamente la espectrometría IRC podría dar información cuantitativa acerca de estos equilibrios en fase gas) es interesante comparar estos datos (final de la tabla I) con las conclusiones respecto al centro más básico de estos sistemas y que se presentó en el capítulo 5.

Como podemos ver, ambas formas de considerar el problema de la protonación son coherentes.

La protonación del componente 4 produce lógicamente la especie 11, pero la protonación del conjunto 5 produce este último catión y no el 12. En consecuencia el 4H-1,2,4 triazol (4) y el 1H-1,2,4- triazol (5) conducen en la protonación a un catión común. No ocurre así, sin embargo con los compuestos 6 y 7. El compuesto 6 conduce al protonarse ineludiblemente al compuesto 11, pero el 7 da lugar a 13, que es de los dos tautómeros catiónicos el más estable (y no al 14).

Para el caso de las tetrazoles, la situación es un poco más compleja pues aumentan el número de posibilidades. El compuesto 8 conduce al protonarse al catión 15 y no al 16 ó 17. El 9 produce el tautómero 16 y no el 15 ó 17; es decir la protonación de ambas especies conduce a los tautómeros más estables los cuatro posibles y que presenten una estabilidad comparable entre si.

De la discusión anterior pueden deducirse dos importantes consecuencias:

1) La primera es que los componentes de equilibrio tautomérico KT de 1,2,3 triazoles y tetrazoles no pueden deducirse a partir de los valores de  $pK_a$  (protonación) puesto que la protonación no da lugar aun catión común (9).

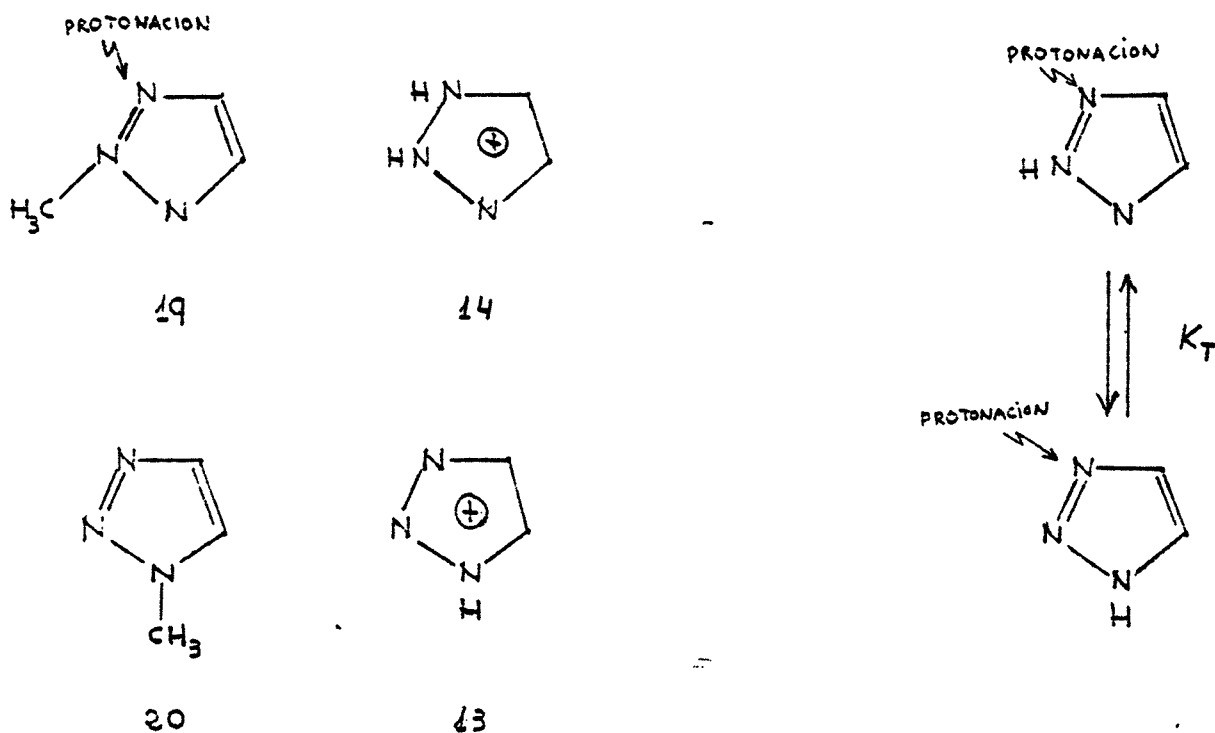


2) La segunda, relacionada con la primera tiene que ver con el tautomerismo del 1,2,3 triazol. Se conoce con anterioridad (9) que en solución acuosa la

$$K_t = \frac{[\text{compuesto 6}]}{[\text{compuesto 5}]} = 1$$

Consideramos en su lugar, las correspondientes derivados N-metilados números 19 y 20 cuyos pKa se conocen y suponemos que la N-metilación tiene el mismo efecto para ambos tautómeros (9). Si hubiera un catión común, como el compuesto 14, deberíamos tener la siguiente ecuación.

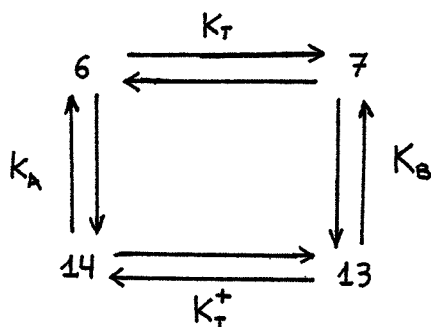
$$pK_t = pK_a 20 - pK_a 19$$



A partir de los valores de pKa de los compuestos 19 y 20 (-3.5 y 1.25 respectivamente), pKt debería tener un valor cercano a 4.75, es decir el tautómero número 6 estaría muy favorecido.

$$\frac{[\text{compuesto 6}]}{[\text{compuesto 7}]} = 56000.$$

lo cual es obviamente falso ya que hemos indicado que ambos compuestos se encuentran aproximadamente en igual proporción. Sin embargo, y teniendo en cuenta ambos cationes (es decir suponiendo que no conducen en la protonación a un catión común) es posible explicar esta aparente contradicción.



De este ciclo termodinámico se deduce que:

$$K_t = \frac{K_a}{K_b} \cdot K_t^+ \quad ; \quad pK_t = pK_a - pK_b + pK_t^+$$

Puesto que  $pK_a - pK_b \approx pK_a(\text{compuesto } 20) - pK_a(\text{compuesto } 19) = 4.75$ ; y como  $pK_t \approx 0$ , se deduce que  $pK_t^+ = -4.75$  (donde

$$K_t^+ = \frac{[\text{comp. } 14]}{[\text{comp. } 13]}$$

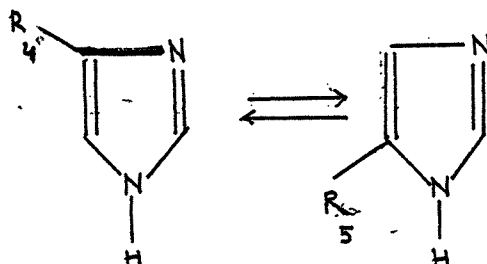
Entonces el tautómero 13 sería mucho más estable que el tautómero 14 (lo cual está de acuerdo con valores de energías que hay en la tabla 1) para contrarrestar la dependencia en la basicidad de los tautómeros neutros números 6 y 7.

Pasaremos ahora a analizar el tautomerismo de los imidazoles sustituidos en 4 y (5).

Como ya indicamos en la introducción de este capítulo, los estudios experimentales sobre este equilibrio tautomérico se han efectuado exclusivamente en disolución y por tanto no se ha podido establecer si la preferencia por una determinada forma tautomerica es un efecto específico del sustituyente, y por consiguiente una propiedad intrínseca del compuesto en cuestión o por el contrario, el resultado de interacciones con el solvente, o de ambos efectos simultáneamente.

A este respecto hay algunos resultados bastante significativos sobre otros sistemas análogos. Entre ellos merecen mención el trabajo de Scanlan y Hiller (4) que efectuaron un estudio "ab initio" para la citosina optimizando geometrías con la base 3-21G y concluyen que el orden de estabildades para los tautómeros de este sistema es diferente en fase gas que en fase acuosa, analizando la influencia de dicho tautomerismo en la estructura del anillo y en la estabilidad de la molécula.

En consecuencia efectuaremos un estudio "ab initio" de la preferencia tautomérica entre imidazoles sustituidos en 4 y 5, para clarificar si el comportamiento observado en disolución es paralelo, o no, al predicho en fase gas.



Como se ha establecido (2) que en disolución acuosa los grupos a atractores electrónicos ( $\sigma_m > 0$ ) favorecen al tautómero sustituido en 4, mientras que los grupos dadores electrónicos ( $\sigma_m < 0$ ) favorecen al sustituido en 5, incluiremos en nuestro estudio ambos tipos de sustituyentes:  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{COH}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{C}=\text{CH}$ ,  $\text{Me}$ ,  $\text{NH}_2$  y  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ .

Creemos ilustrativo, antes de discutir la estabilidad relativa de ambos tautómeros, el discutir brevemente los notorios cambios estructurales asociados a este tautomerismo, lo que fuerza necesariamente a utilizar estructuras optimizadas para el análisis riguroso del fenómeno.

Indicaremos, primeramente, que existen bastantes evidencias experimentales en este sentido, pero desafortunadamente todas obtenidas para el cristal. En efecto, Kalman et al (5) estudiando nitroimidazoles comprobaron que la migración del protón venía acompañada de un notable reordenamiento de los ángulos y distancias del anillo imidazólico.

La optimización la efectuaremos a nivel INDO, como se indicó en el capítulo de métodos (3). Presentamos en la figura 1 las estructuras obtenidas para imidazoles sustituidos en 4 y 5 por fluor, amino, nitro, formil, ciano y dimetilamina.

Independientemente de la naturaleza del sustituyente los efectos que se han observado en los cambios tautoméricos son similares.

El enlace  $\text{N1-C2}$  se acorta considerablemente mientras que el  $\text{C2-N3}$  se alarga al pasar del 5 imidazol al 4-imidazol.

Sin embargo los cambios son pequeños para los otros enlaces.

Por ejemplo el enlace  $\text{N1-C5}$  se hace un poco más corto mientras que el  $\text{N3-C4}$  se hace un poco más largo.

Considerando los ángulos endocíclicos, el centrado en N1 siempre se cierra unos 30 grados al pasar del 5 imidazol al 4 imidazol, mientras que el centrado en N3 se abre siempre la misma cantidad.

Pero el cambio más drástico es el que afecta a los ángulos N3C4C5 y C4C5N1. El primero se cierra unos 7.0 grados y el segundo se abre aproximadamente en la misma cantidad.

Estos cambios geométricos pueden explicarse fácilmente mediante repulsiones de pares electrónicos de la capa de valencia y/o cambios en las densidades  $\pi$  del último orbital molecular ocupado (HOMO) de estos compuestos (6).

Examinemos primero los cambios que afectan a los ángulos endocíclicos centrado en N1 y N3 que representamos en la figura 2.

El cambio tautómero implica el cambio de un orbital o enlazante (el implicado en el enlace N-H) por un orbital de par solitario.

Ello supone que este orbital pierde carácter "p" y por tanto los otros híbridos centrados en el N (los que participan en los enlaces N-C) deben ganar necesariamente carácter "p" conduciendo a un valor menor del ángulo endocíclico. A esto se suman otros efectos indirectos consecuencia de las propias variaciones en las longitudes de enlace y de otros ángulos de enlace, que fuerzan variaciones en los ángulos endocíclicos a fin de cerrar el anillo.

Este hecho es responsable también del cambio observado en el ángulo  $\beta$  de la figura 2. En el tautómero sustituido en 5 el orbital híbrido que interviene en el enlace N-H gana carácter "p".

Por tanto, puesto que el híbrido centrado en N3 e involucrado en el enlace N3-C pierde carácter "p", el correspondiente orbital híbrido centrado en C4 debe incrementar este carácter "p" para que el solapamiento se mantenga. Consecuentemente los otros híbridos (que están dirigidos hacia los enlaces C4-X y C4-C5) deben perder carácter "p" y por ello  $\beta$  disminuye.

Las variaciones en las longitudes de enlace son, en general, consecuencia directa de cambios en la densidad enlazante  $\pi$ , inducidos por el tautomerismo en las HOMOs.

En el presente caso, podría observarse que el carácter entre N1 y C2 que es antienlazante se hace enlazante y por ello el correspondiente enlace se acorta considerablemente.

Entre N1 y C5 el carácter enlazante aumenta y el enlace también se acorta, pero algo menos. Entre C2 y N3 el carácter enlazante se convierte en antienlazante y el enlace se alarga en gran medida. Para finalizar entre N3 y C4 el carácter enlazante disminuye y por ello el enlace se hace ligeramente mayor.

Conviene indicar que en general los cambios geométricos predichos por nuestros cálculos están en un razonable buen acuerdo con los obtenidos por Kolman et al (5) por difracción de rayos X. Las principales discrepancias son por otro lado fácilmente justificables si se tiene en cuenta que en el seno del cristal se producen notables interacciones intermoleculares y de hecho la estructura cristalina evidencia la existencia de enlaces de hidrógeno intermoleculares que afectan a la coordinación de N3 y por consiguiente al valor de ángulos y distancias.

La segunda pregunta a contestar es cuál es el tautómero más estable. Parece un hecho bien establecido que, en disolución acuosa, los grupos atractores de electrones ( $\sigma_m > 0$ ) favorecen el tautómero sustituido en 4, mientras que los dadores de electrones estabilizan con preferencia el tautómero sustituido en 5.

Nuestros cálculos teóricos muestran que la situación en fase gas no es tan clara (tabla II). Es cierto que para todas las sustituyentes atractores de electrones el tautómero sustituido en 4 es el más estable, pero hay una excepción que es el grupo  $-C\equiv H$ . Por lo que respecta a los sustituyentes dadores de electrones la situación es todavía menos favorable, pues de hecho solo el derivado metil sustituido presenta un comportamiento cualitativamente similar al observado en disolución mientras que es opuesto para sustituyente como  $-NH_2$  y  $-N(CH_3)_2$ .

Así, pues, hay significativas discrepancias entre los resultados teóricos (fase gas) y los experimentales en disolución.

Además podemos observar el aparente acuerdo para el caso de sustituyentes aceptores de electrones no es totalmente cuantitativo. Esta situación se ilustra en la figura 3.

Mientras que Charton (2) ha encontrado que hay una correlación lineal entre el  $pK$  para el cambio tautomérico y  $\sigma_m$ , no se encuentra la misma correlación entre la diferencia de energías calculadas (fase gas) entre ambos tautómeros y  $\sigma_m$ . Esto implicaría que la correlación encontrada por Charton es más una consecuencia de efectos de solvatación que de efectos inducidos por el sustituyente.

A este respecto es interesante hacer notar que hay una gran diferencia entre los momentos dipolares de los tautómeros sustituidos en 7 y 5. Para sustituyentes atractores de electrones el momento dipolar del tautómero sustituido en 4 es considerablemente mayor que el del sustituido en 5 (ver tabla II).

Al contrario, para sustituyentes dadores de electrones se encuentra la situación opuesta, aunque las diferencias entre los momentos dipolares correspondientes son mucho menores. Consecuentemente cabe esperar que la interacción con el disolvente sea drásticamente diferente para ambas formas tautoméricas (4). Un análisis riguroso de este punto supondría un estudio costoso de efectos de solvatación específicas. No obstante es posible apuntar la validez de esta conclusión mediante el uso de un modelo muy aproximado: Si las interacciones molécula disolvente son predominantemente de tipo dipolo-dipolo la diferencia en la estabilización de los dos tautómeros debido a la solvatación debería variar como la diferencia de los cuadrados de los momentos dipolares correspondientes.

Es evidente que la correlación entre esta diferencia y  $\sigma_m$  es francamente buena (figura 3). Esto indica claramente que el ordenamiento de estabilidades en disolución de estos compuestos es primariamente un efecto del solvente (22).

Quedaría sin embargo ahora por explicar la enorme diferencia entre los momentos dipolares calculados para estos compuestos según la naturaleza del sustituyente y su posición dentro del anillo.

Dicha explicación es muy simple ya que se trata del resultado de dos factores: Uno geométrico (posición del sustituyente) y otro consecuencia del diferente sentido del momento dipolar de enlace asociado al enlace C-X, cuando cambia la naturaleza del sustituyente deberá aceptar de electrones.

Para corroborar este punto, simplemente hemos calculado por adición vectorial el momento dipolar de las distintos imidazoles estudiadas, tomando como momento dipolar de grupo el correspondiente valor experimental, (7), junto con el del imidazol. Los valores así obtenidos se describen en la tabla 3 y puede comprobarse que existe una muy buena concordancia con las obtenidas con el correspondiente cálculo "ab initio" lo que corrobora nuestra discusión previa.

Quedaría todavía un cierto interrogante abierto respecto a la sensibilidad de nuestros resultados, y por consiguiente de las conclusiones, a la base utilizada en el cálculo. A fin de despejar esta incógnita hemos efectuado (tabla 4) cálculos con base 6-31G sobre la misma geometría para los derivados -CN, -NO<sub>2</sub>, -F, -Me y NH<sub>2</sub> obteniendo análoga relación  $\Delta\mu^2$  vs.  $\sigma_m$ .

Por esto concluimos que, como en el caso de la citosina (4) la estabilidad relativa de los imidazoles sustituidas en 4 y 5 es diferente en fase gas que en disolución y que esta última es una consecuencia de efectos especiales de solvatación y no refleja efectos característicos del sustituyente.

## Bibliografía

- 1) Calleman y Poirier Acta Chem. Scand. B37, 809-815  
Richard, Wallis Ganellin. Eur J. Med. Chem. 14.9.12
- 2) Charton. J. Org. Chem. (1965) 30346
- 3) Catalán, Pérez y Yañez. Tetrahedron (1982) 38, 3693
- 4) Scanlan y Hiller. J. Chem. Soc. Chem. Commun. (1984) 102
- 5) Kalman, Simon, Schwartz. Cryst. Struct. Commun. (1980) 709
- 6) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Mol. Struct (THEOCHEM). (1983), 94, 143
- 7) Minkin, Osipov y Zhadanov "DIPOLE MOMENTS IN ORGANIC CHEMISTRY". Plenum Press N.Y. (1970) p. 92
- 8) Catalán, Mo, Pérez y Yañez. J. Am. Chem. Soc. (1979) 101, 6520.
- 9) Elsuero, Marzin, Keatritzky, Linda. "The tautomerism of Heterocycles". Academic Press. N.Y. (1976).
- 10) Faure, Vicent y Elsuero. Heterocycles 20, 1713 (1983)
- 11) Harris y Rao. Org. Magn. Reson. 21, 580, (1983)
- 12) Bolton, Brown, Burden. J. Mol. Struct. 27, 261, (1975)
- 13) Kirchoff. J. Am. Chem. Soc. 89, 1312 (1967)
- 14) Maquiestiau, Van Haverbeke, Flammang. Org. Mass. Spectrom. 6, 1139 (1972)
- 15) Craddock, Findlay, Palmer. Tetrahedron 29, 2173 (1973)
- 16) Sorensen, Nygaard, Bestrup. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 603 (1974)
- 17) Maquiestiau, Van Haverbeke, Flammang, Pardo, Elsuero. Org. Mass. Spectrom. 7, 271 (1973)
- 18) Bolton, Brown, Mishra. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 873 (1971).
- 19) Razynska, Tempzyk, Malinsky, Szafranek, Grzonka, Hermann J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 379 (1983).
- 20) Roche y Pujol. Bull. Chem. Soc. Fr. 1097 (1969)
- 21) D.D. Perrin, B. Dempsey y E. P. Serjeant. "pKa predictit for organic acids and bases". Chapman and Hall, London. Appendix A1. pag. 109. (1981). Valores referidos al imidazol  $\text{O}=\text{O}$ .

- 22) Catalán, Mo, de Paz, Pérez y Yañez. Nucleic Acids  
Research Symposium series número 14. (1984) 161, IRL  
Press Limited, Oxford (England).



Tabla 1

Energías totales en (u.a.) de los distintos pares tautoméricos.

Azol	Tautómero	E (u.a.) T	Tautómero mas estable (Kcal/mol)	tautómero mas estable Ref. (20)
1,2,4 Triazol	-			
	4H	4	-237.72429	
	-			
	1H	5	-237.73228	< 5.0 <
1,2,3 Triazol	-			
	2H	6	-237.71513	< 1.3 <
	-			
	1H	7	-237.71294	
Tetrazol	-			
	2H	8	-253.45881	< 2.5 <
	-			
	1H	9	-253.45475	
1,2,4 Triazolium	-			
	1,4H2	11	-238.15481	< 16.4
	-			
	1,2H2	12	-238.12866	
1,2,3 Triazolium	-			
	1,3H2	13	-238.13136	< 17.8
	-			
	1,2H2	14	-238.10307	
Tetrazolium	-			
	1,3H2	15	-253.84564	- 20.5
	-			
	1,4H2	16	-253.85012	< 23.3
	-			
	1,2H2	17	-253.81359	0.4
	-			
	2,3H2	18	-253.81295	

TABLA 2. MOMENTOS DIPOLARES Y ENERGÍAS DE IMIDAZOLES 4(5) SUSTITUIDOS.  
 ----- OBTENIDOS CON UNA BASE STO-3G SOBRE GEOMETRIAS INDO REESCALADAS .

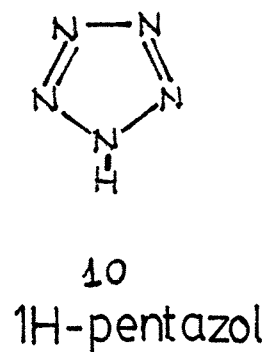
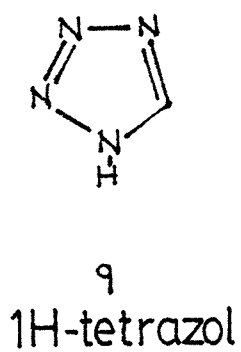
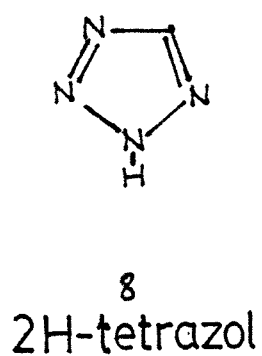
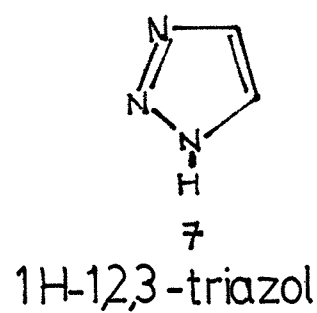
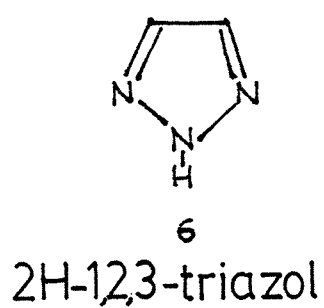
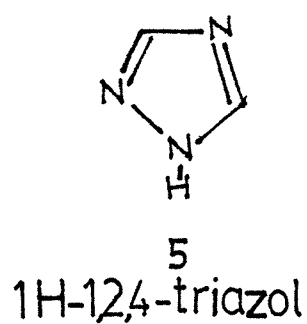
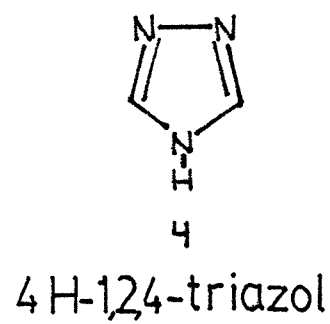
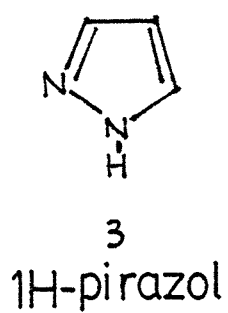
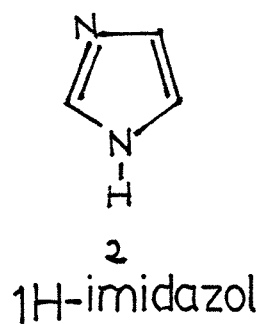
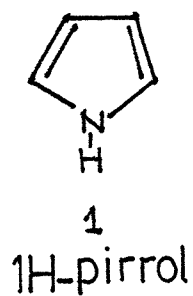
SUSTITUYENTE 4(5)	E(5)-E(4) (Kcal./mol)	$\mu(4)$ D.	$\mu(5)$ D.	$\mu(4)^2 - \mu(5)^2$ D. <sup>2</sup>	$\sigma_m$ Ref (21)
NO2	2.4	7.0	3.1	39.5	0.6
CN	1.6	6.5	3.0	33.6	0.5
CF3	2.2	5.5	2.7	22.5	0.5
COH	0.8	4.5	1.4	18.3	0.4
F	0.4	4.3	3.0	9.7	0.3
C=CH	-0.4	3.9	3.3	4.3	0.2
CH3	-0.2	3.3	3.8	-3.2	-0.06
NH2	0.7	3.3	4.2	-7.0	-0.1
N(CH3)2	1.8	3.0	4.3	-9.1	-0.2

TABLA 3 . MOMENTOS DIPOLARES CALCULADOS A PARTIR DE LOS MOMENTOS DE GRUPO (7) PARA IMIDAZOLES 4(5) SUSTITUIDOS. EL CALCULO STO-3G SOBRE INDO VA ENTRE PARENTESIS . LOS MOMENTOS DE LOS GRUPOS NH<sub>2</sub> Y N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> NO ESTAN EN EL PLANO MOLECULAR . TODOS LOS DATOS VAN EN DEBYES .

GRUPO	MOMENTO DE GRUPO (7)	4 X- IMIDAZOL	5 X- IMIDAZOL
NO <sub>2</sub>	-4.19	7.16 ( 7.0 )	3.45 ( 3.1 )
CN	-4.14	7.11 ( 6.5 )	3.42 ( 3.0 )
CF <sub>3</sub>	-2.86	5.94 ( 5.5 )	3.90 ( 2.7 )
F	-1.61	4.84 ( 4.3 )	2.81 ( 3.0 )
CH <sub>3</sub>	0.37	3.33 ( 3.3 )	2.83 ( 4.2 )
NH <sub>2</sub>	1.48	2.77 ( 3.3 )	4.65 ( 4.2 )
N(CH <sub>3</sub> )	1.61	2.72 ( 3.0 )	4.75 ( 4.3 )

TABLA 4. MOMENTOS DIPOLARES Y ENERGÍAS DE IMIDAZOLES 4(5) SUSTITUIDOS ,  
 ----- OBTENIDOS CON UNA BASE 6-31G SOBRE GEOMETRIAS INDO REESCALADAS.

SUSTITUYENTE 4(5)	E(5)-E(4) (Kcal./mol)	$\mu(4)$ D.	$\mu(5)$ D.	$\mu(4)^2 - \mu(5)^2$ D. <sup>2</sup>	$\sigma_m$ Ref (21)
NO2	0.65	9.14	4.36	64.5	0.6
CN	2.9	8.16	3.72	57.2	0.5
F	2.7	6.01	3.20	25.9	0.3
CH3	2.00	3.79	4.49	-5.75	-0.06
NH2	4.9	3.93	4.99	-9.4	-0.1



ESQUEMA

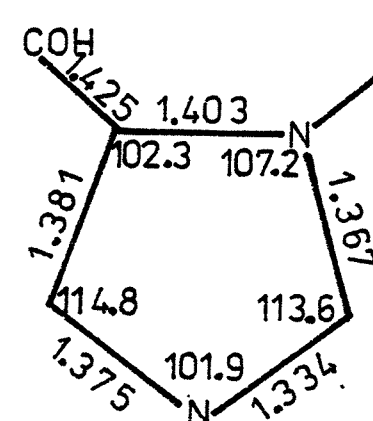
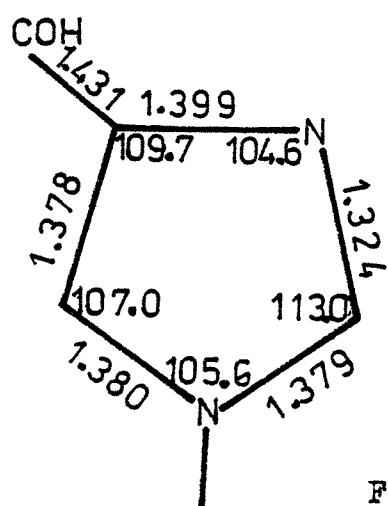
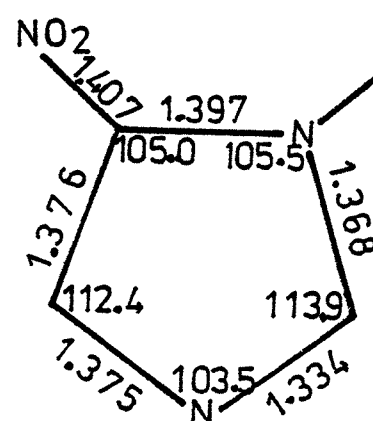
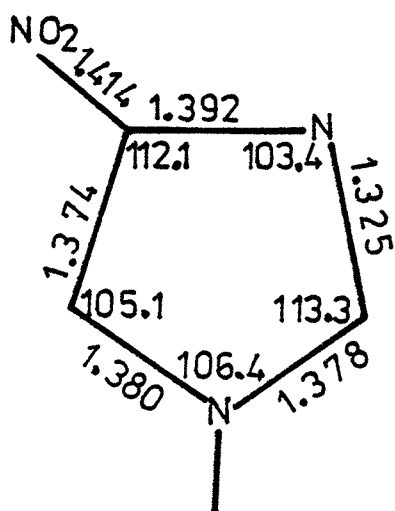
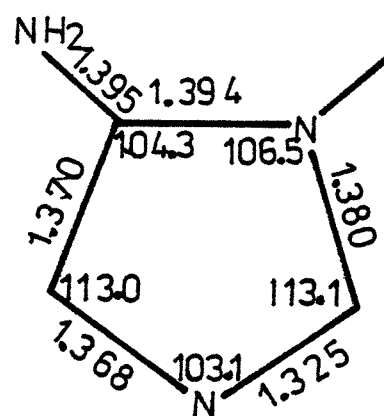
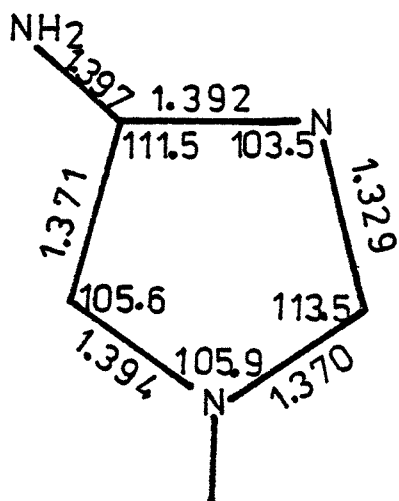
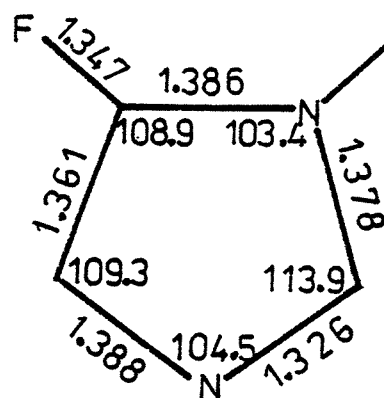
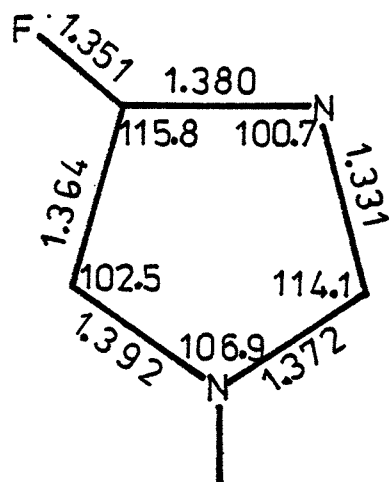


FIGURA 1. Geometrias INDO de imidazoles 4(5) sustituidos.

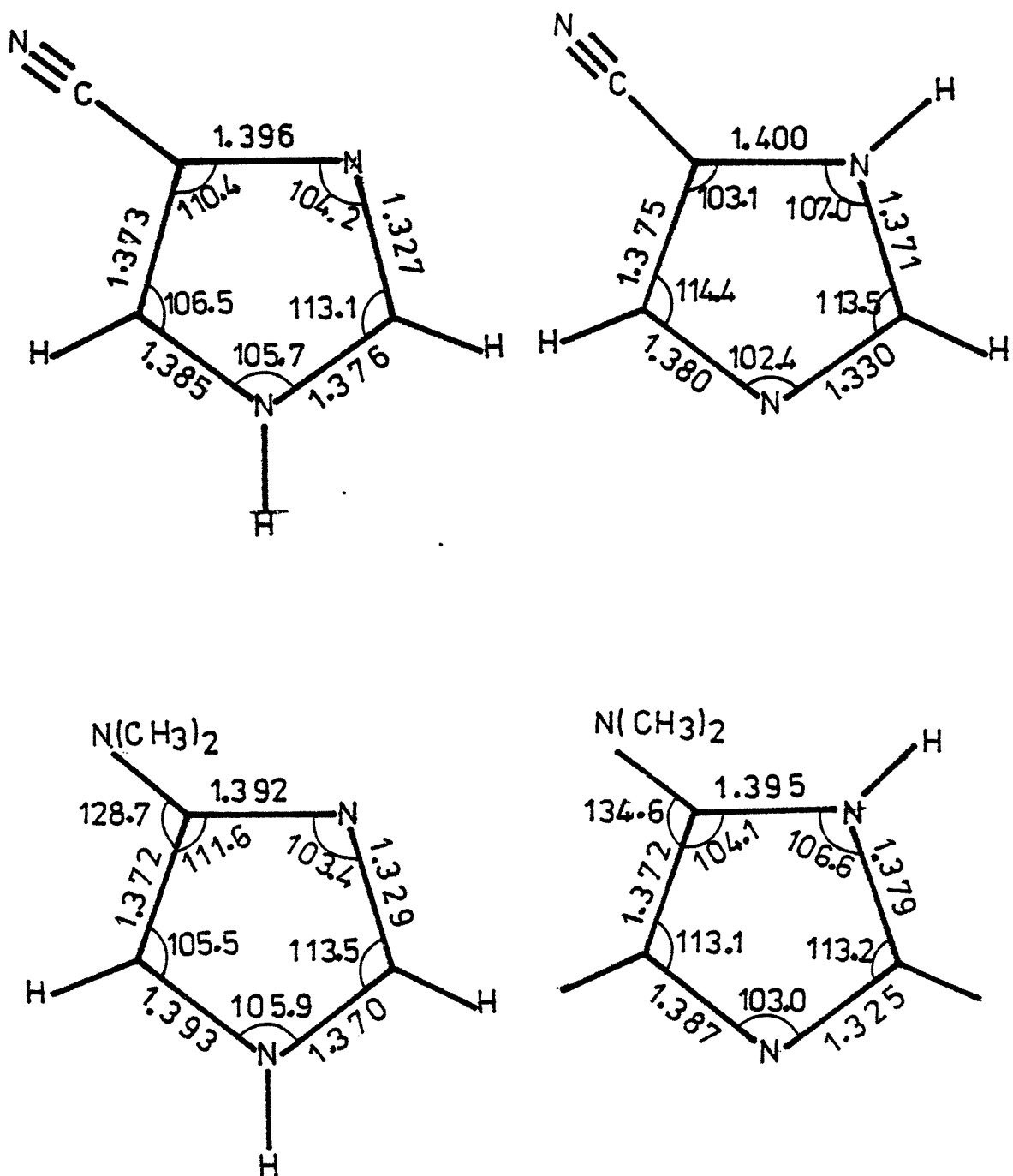
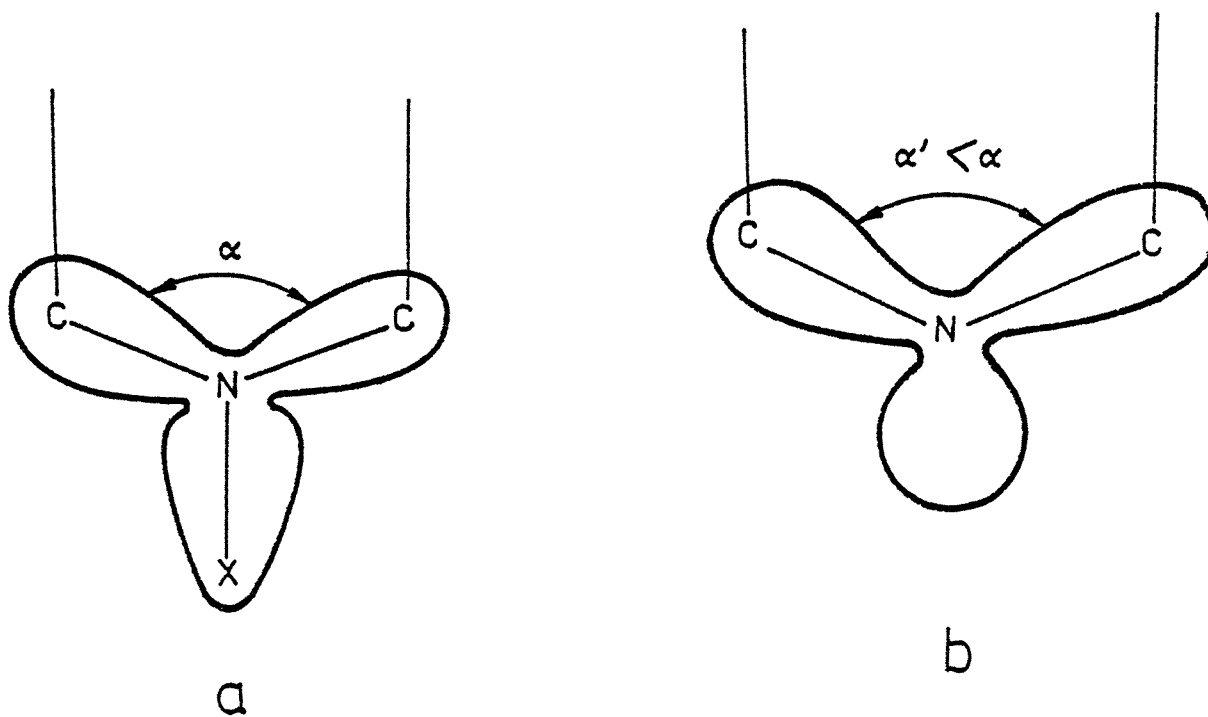
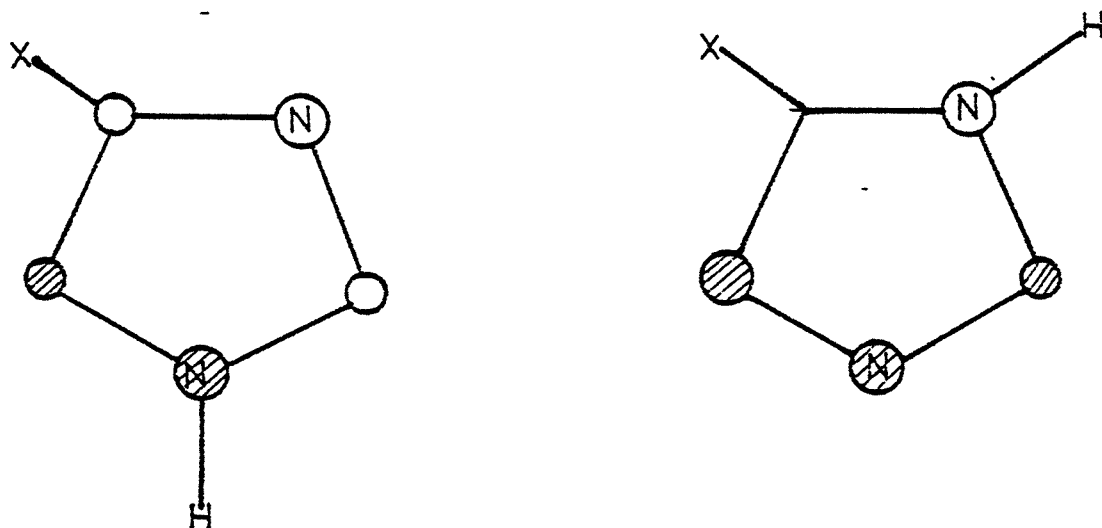


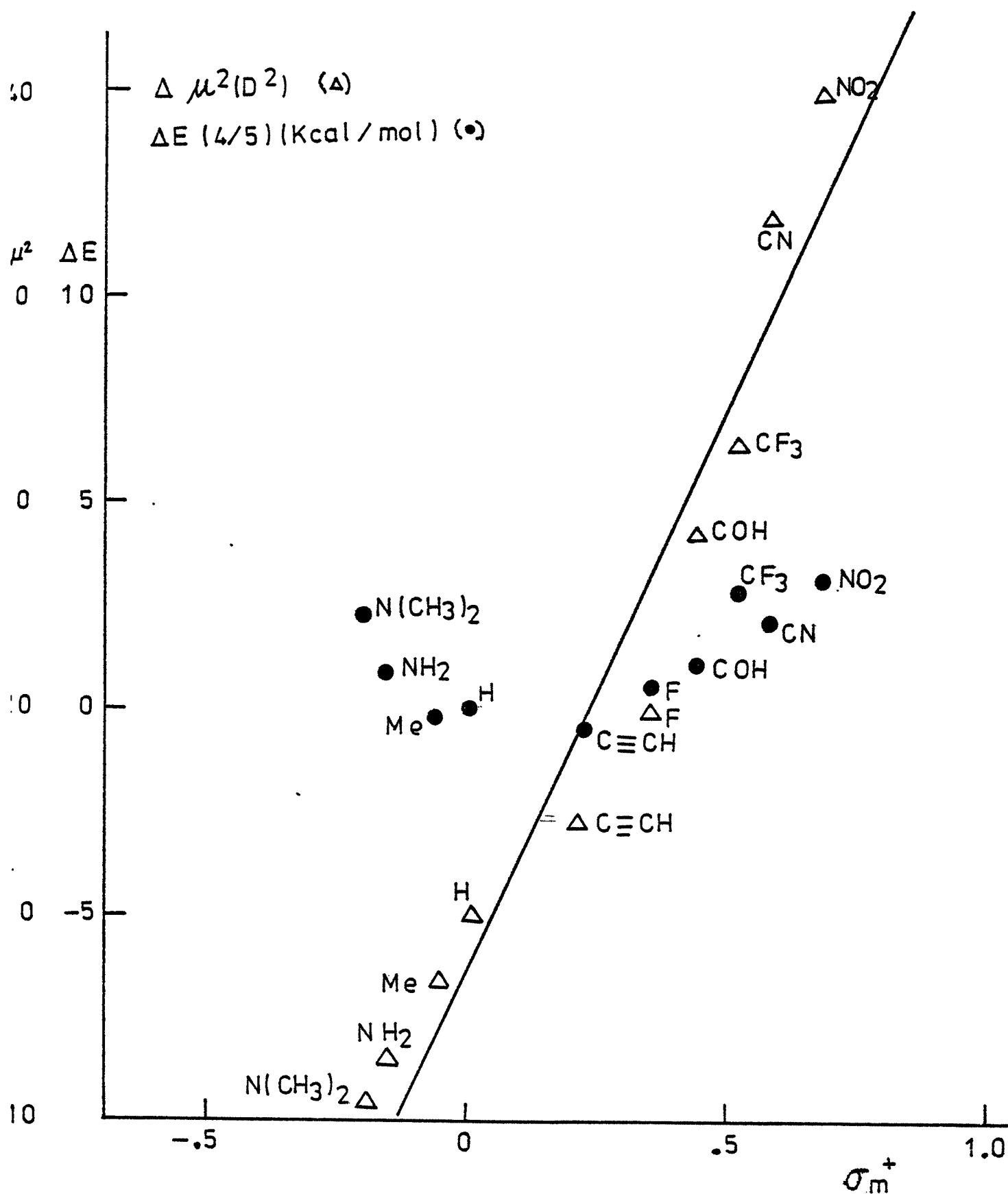
FIGURA 1 (cont.) Geometrias INDO de diversos imidazoles 4(5) sustituidos .

**FIGURA 2** Variación del ángulo endocíclico centrado en el N por efecto de la transformación de un orbital de par solitario en un orbital enlazante .





**FIGURA 3** Variación de la energía entre los tautómeros 4(5) sustituidos del imidazol, y diferencias de cuadrados de sus momentos dipolares  $\Delta\mu^2$  frente a  $\sigma_m^+$



El estudio efectuado en el capítulo 5 sobre la asignación de cargas locales al par solitario del heteroátomo CN) de un anillo, y su relación con la afinidad protónica (experimental o calculada) mostró una amplia generalidad al permitir su aplicación a sistemas mono, bi y tricíclicos con uno o varios centros básicos en el anillo a estudiar. Sin embargo se pusieron de manifiesto determinadas limitaciones. Así, existían ligeras variaciones debidas a interacciones entre pares solitarios cuando dos centros básicos de análoga naturaleza se encontraban contiguos (triazoles, tetrazoles y pentazoles) o variaciones mucho más significativas cuando estas interacciones implican al centro básico y el sustituyente próximo a él, como ocurría en las piridinas orto-sustituidas.

De hecho aunque orto ciano, orto-metil y orto amino piridinas presentan sólo ligeras desviaciones, los sustituyentes -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -F y -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> no seguían la correlación encontrada para heteroátomos pertenecientes a anillos de ses miembros (FIGURA 1).

Aquí presentaremos un primer análisis de las posibles causas de estas discrepancias. Como se mostrará a lo largo de este capítulo el problema es considerablemente complejo y parte de este análisis sea objeto de un trabajo futuro, ya iniciado y del que se presentarán aquí algunos de sus primeros resultados.

El primer aspecto que pareció interesante analizar fue la naturaleza o características del par solitario implicado en el proceso de protonación para estos compuestos, en particular. Este análisis, efectuado sobre las correspondientes orbitales localizadas mostró que las orbitales que definen la LPF contaminan los demás orbitales moleculares del sistema en mucha mayor medida que en aquellos compuestos en que el sustituyente esta más alejado del centro básico. En efecto, en capítulos precedentes hemos mostrado que la participación de los orbitales de la LPF en orbitales moleculares distintos del par solitario, tanto  $\sigma$  como  $\pi$ , era prácticamente despreciable y por consiguiente no distorsionaba apreciablemente la distribución electrónica del anillo. Tal situación no se produce cuando el sustituyente se une al átomo contiguo al centro básico.

Así, en los derivados 2-CF<sub>3</sub> y 2-NO<sub>2</sub> se produce una participación  $\pi$  en un orbital de par solitario próximo a los átomos F y O, lo cual hace presuponer que la LPF, que es una función relativamente difusa, debe sustraer carga en mayor o menor medida de los orbitales del sustituyente.

La constatación de estas contaminaciones nos indujo a intentar medir de alguna forma la cantidad de carga que robaba la LPF del sustituyente mismo, y por tanto distorsionaba el valor real de lo que hemos venido llamado carga del par solitario (Recuérdese que el exponente de la LPF es 0.1 que corresponde a una gaussiana muy difusa que puede por tanto solaparse, apreciablemente con orbitales centrados sobre el sustituyente, si éste está próximo). Para ello, y dentro de la aproximación de la molécula aislada (10), efectuaremos cálculos en los cuales se eliminó el efecto del anillo molecular y el centro básico, al emplear únicamente el sustituyente a estudiar unido a un metilo, en idénticas posiciones relativas que en la molécula investigada, y con una LPF en la misma situación respecto al sustituyente que en aquella (véase esquema I).

Las cargas así calculadas, junto con las obtenidas en la molécula entera y los valores experimentales de  $\Delta G$  (12) se encuentran indicados en la tabla 1. Los valores para los sustituyentes orto hidroxí y orto-metoxi se han tomado para el conformero de menor energía.

El primer hecho importante es que la LPF soporta una carga no nula, es decir, que como tal función aislada retira carga del propio sustituyente (en rigor habría que decir que los retira del fragmento, ya que las interacciones no se producen exclusivamente con los orbitales centrados sobre el sustituyente, por lo que dicha carga posee, lógicamente, un valor relativo). El segundo aspecto importante es que esta carga depende considerablemente del sustituyente, siendo especialmente significativa para sustituyentes voluminosos y/o con número elevado de pares libres:  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{F}$ , etc (Ver esquema II). En efecto, el análisis de orbitales moleculares localizados para dichos fragmentos moleculares con la LPF muestra que dicha función SP tiene participación S y P en los orbitales moleculares de pares solitarios de un átomo de F, en el grupo  $\text{CF}_3$ , y de un  $\sigma$  en el grupo  $-\text{NO}_2$ . Esta participación, no despreciable, indica, pues que la LPF contribuye también a la representación de los pares solitarios del sustituyente cuando este está próximo.

Sin embargo aunque la LPF no participa apreciablemente en orbitales moleculares de los demás fragmentos, si muestra una propensión a sustraer carga, en menor medida, debido a su carácter difuso.

Cuando las cargas del par solitario obtenidas para cada sistema se corrigen restando la carga calculada en el correspondiente fragmento (corregida a su vez para referirla al compuesto padre), y se representan frente a la energía de protonación (en este caso  $\Delta G$ ) no se observa la existencia de una correlación entre ambas magnitudes (ver figura 1) pero es evidente que se producen notables correcciones para sustituyentes como  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{O}-\text{CH}_3$  respecto al empleo de la carga del par solitario sin corregir.

Esto corrobora que la interacción entre las funciones de la LPF y las centradas sobre el sustituyente es uno de los factores determinantes del peculiar comportamiento de los derivados orto sustituyentes, respecto a las correlaciones entre las cargas del par solitario y energías de protonación.

Dado por otra parte que esta interacción involucra en cierta medida a orbitales  $p$  de la LPF y teniendo en cuenta el hecho discutido en capítulos anteriores, que indica que en la descripción del par solitario la componente S es totalmente predominante nuestro siguiente paso fue la búsqueda de una correlación análogo a la encontrada por nosotros, pero con una función de par solitario constituida exclusivamente por una función S y que obviamente minimizaría estas interacciones interorbitales.

La primera etapa existía el optimizar posición y exponente de esta función S. Las moléculas escogidas fueron piridina e imidazol, y la función se colocó, como antes, en la recta que une el N con el centroide de carga del orbital molecular localizado de par solitario. Los resultados se presentan en la tabla II y muestran que tanto para piridina como para imidazol podemos escoger una función del exponente 0.1 a 0.85 A del átomo de N. Con esta función recalculamos la carga del par solitario de varias piridinas sustituidas en para y orto, presentado estos resultados en las tablas III y IV.

A la vista de estos resultados es evidente que es posible obtener una correlación entre energías de protonación y carga del par solitario, medido con una función S, para sustituyentes no próximos al centro básico. Para las piridinas sustituidas en para obtenemos

$$\delta\Delta G = 933.34 \alpha LPFS - 190.36 \quad r = 0.9799 \quad n=7 \quad (I)$$

Sin embargo, un vistazo a las cargas obtenidas en los derivados ortosustituidos muestra significativas desviaciones frente a la recta correspondiente a los derivados para; y no parece observarse tampoco una correlación diferente para dichos compuestos ortosustituidos. Es sin embargo notorio que las desviaciones son cuantitativamente mucho más pequeñas que las obtenidas con una LPF tipo "SP3", sobre todo en lo que respecta a sustituyentes voluminosos y con un elevado número de pares solitarios ( $-CF_3$ ,  $-OCH_3$ ,  $-F$ , etc). Este hecho es paralelo a la participación despreciable de la función de par solitario S en las O.M. del sistema que se desprende de un análisis detallado de las correspondientes OML obtenidas con la base STO-3G+LPF ("S"). A este respecto es de destacar la excepción del ortonitroderivado que presenta una apreciable participación de la LPF "S" en un orbital de par solitario  $\sigma$  de un oxígeno.

Los resultados discutidos hasta ahora también ponen de manifiesto que la interacción entre orbitales del sustituyente y el par solitario no es el único factor responsable del comportamiento peculiar de los compuestos sustituidos en orto. De hecho el par solitario está también influido directamente por otros factores:

- a) hibridación del N básico.
- b) Naturaleza del sustituyente que actúa mediante efectos a través del espacio o a través de la cadena de enlaces sobre dicho par.

En a) influyen o pueden influir básicamente dos factores:

- 1) la propia naturaleza del anillo. Es decir presumiblemente los efectos no sean idénticos en piridinas que en imidazoles. Lo que sí es cierto es que también existe, como para piridinas, evidencia experimental sobre el comportamiento peculiar o "anormal" de los efectos del sustituyente en imidazoles y benzimidazoles sustituidos en orto (11).
- 2) La posición relativa del sustituyente respecto al centro básico. En efecto, es un dato muy significativo, la variación que experimenta el ángulo endocíclico centrado sobre el N básico en las piridinas orto sustituidas respecto a las sustituidas en meta y para y que trasluce una notoria variación en la hibridación de dicho centro básico.

La investigación del punto 1) requeriría llevar a cabo un estudio paralelo de la basicidad en fase gas de imidazoles sustituidos en 2 y/o en 4, que será objeto de un futuro trabajo.

Respecto al punto 2) debe también mencionarse que nuestros resultados teóricos al nivel STO-3G+LPP 'S' ponen de manifiesto que en las piridinas ortosustituidas no asistimos a la constancia, más o menos sistemática, de las características del par solitario y de hecho, por ejemplo, las variaciones de la posición del centroide de carga, son considerablemente mayores que las obtenidas en piridinas sustituidas en 3 y 4 (ver tablas III y IV). Esto podría indicar que el tratamiento riguroso de la basicidad de compuestos orto-sustituidos dentro del marco de nuestra aproximación de la carga del par solitario requeriría la optimización de la LPP para cada sistema. En otras palabras, en los casos estudiados en capítulos precedentes, exponente y posición de la LPP eran prácticamente constantes para un amplísimo conjunto de compuestos que presentaban de hecho una marcada constancia en las características de los pares solitarios implicados en el proceso de protonación. Esta constancia parece cuestionable en el caso de piridinas sustituidas en orto y por tanto, presumiblemente tampoco lo sean los parámetros que definan la LPP. Este aspecto se está también estudiando como continuación de nuestra investigación. Sería muy ilustrativo, a este respecto, determinar para todos estos sistemas lo que Csizmadia (9) definió como tamaño del par solitario, punto sobre el que también estamos actualmente trabajando.

Por último hay un aspecto más, y que ya anteriormente se postuló como una posible limitación de nuestro modelo de carga del par solitario, y es la contribución al proceso de protonación de formas resonantes inducidas en la forma protonada (ver esquema III) y que obviamente no puede ser tenidos en cuenta en un modelo del tipo de la molécula aislada como el nuestro. Nuestros resultados para piridinas sustituidas en 3 y 4 parecían poner de manifiesto que el efecto de estas formas es muy poco significativo para estos compuestos, si bien parecían tener un mayor peso en compuestos sustituidos en 3 que en aquellos en que el sustituyente se encontraba en 4. En principio, "a priori" no es fácil establecer si tales formas tendrán mas influencia en compuestos sustituidos en orto, aunque presumiblemente la proximidad del sustituyente al centro protonado favorezca dichas formas más que cuando aquel se encuentra más alejado de dicho centro protonado.

Una adecuada investigación de este punto requiere analizar la distribución de carga de las formas protonadas y un paralelo análisis de las distorsiones geométricas incluidas por la protonación, así como de los paralelos cambios observados en las O.M. del sistema protonado respecto al sin protonar y que también será objeto de un trabajo futuro.

#### Empleo del formalismo YSP

Dado que de todos los factores enumerados más arriba y que pueden, en principio, ser responsables del peculiar comportamiento de los orto-derivados en procesos de protonación, las interacciones orbitales entre centro básico y sustituyente parece, "a priori" un factor dominante, hemos creído conveniente evaluar la carga del par solitario haciendo uso de una técnica de partición de la distribución electrónica no sensible a dichas interacciones, como es el método YSP. Ello supone evaluar la carga encerrada en la región del par solitario proyectando la función de distribución electrónica SCF en un componente esférico adicional situado en esta región del espacio. Los detalles relativos a las modificaciones del método YSP para llevar a efecto dicho cálculo se han presentado en el capítulo 2.

Inicialmente se utilizó la molécula de amoníaco empleando una base 6-31G (4) a la que se añadieron las funciones de enlace y función de par solitario propuestos por Neisius y Verhasen (3).

Sobre esta base polarizada se efectuó un análisis de población electrónica con una base estandar YSP (1), a la que se añadió una DBF situada sobre la recta que unia el N con el centroide del orbital molecular localizado de par solitario. Esta función fue situada en distintas posiciones, optimizando su exponente en cada una de ellas. Los resultados se encuentran en la tabla V. Damos también

el valor de la magnitud  $\epsilon' = \int (p - p')^2 \cdot d\bar{r} - \int p^2 \cdot d\bar{r}$  que mide la bondad del ajuste de  $p(r)$  a  $p'(r)$  (ver capítulo 2).

Como puede observarse encontramos que a una posición de aproximadamente 1 u. a. se produce un máximo de carga recosida por nuestra función de par que coincide aproximadamente con la zona donde  $E'$  es mínima. Damos también la carga asignada a las DBF centradas en el átomo de N.

El hecho de que la carga recosida en la región del par solitario se extraiga a expensas del resto de la carga de la cara de valencia de N; nos hace suponer que quizá las DBF centradas en N deben modificarse cuando en la base se incluye una DBF de par solitario. En efecto al optimizar conjuntamente el exponente de la DBF de par solitario y la de la cara de valencia del N, ésta se contrae. También en este caso encontraremos un máximo en la carga recosida por la DBF de par solitario.

Ambos resultados ponen de manifiesto que efectivamente existe una densidad de carga apreciable en lo que llamamos par solitario. En efecto, el método YSP en definitiva "descompone"  $\rho(r)$  en una serie de componentes esféricos que se distribuyen físicamente la carga total del sistema. En el nuevo modelo, uno de dichos componentes se encuentra sobre el par y su población resulta positiva y apreciable.

Estos resultados nos animaron a emplear este mismo tipo de DBF de par en una molécula mayor: el imidazol. La base atómica usada se formó a partir de una base 6-31G a la que se añadieron BF en los enlaces C-C y C-N (3), BF 'S' en los enlaces C-H y N-H y una LPF formada por una única gaussiana S con los exponentes propuestos por Neisius y Verhæsen (3). Las cargas calculadas se encuentran en la tabla VI a. Para comparación diremos que con la base YSP estándar y la base atómica anterior, la carga del átomo de N es 7.5631.

Como puede verse hay un máximo de la carga recosida a 0.65 Å. del átomo de N para un exponente de 1.86 de la DBF correspondiente.

El siguiente paso consistió en estudiar la sensibilidad de la función de densidad así obtenida respecto a la base atómica en que se expande  $\rho(r)$ . Para ello se repitieron los cálculos con una base 6-31G que no incluye polarización. Nuestros resultados se dan en la tabla VIb. También se encuentra un máximo de carga recosida a una distancia de 0.65 Å con exponente óptimo de 1.58. Un cálculo optimizando la cara de valencia del N a esa distancia nos muestra, como antes, una contracción de dicha cara de valencia.

Hemos efectuado la aplicación de esta DBF de par a la molécula de piridina, sobre una base atómica 6-31G. Los resultados están indicados en la tabla VIIa. Estos son análogos a los del imidazol, aunque el mínimo está algo desplazado. También se contrae la cara de valencia del N al optimizarla conjuntamente con la función de par solitario.

Nuestros cálculos en capítulos anteriores los hemos efectuado con una base mínima STO-3G. Por ello era crucial el ver el comportamiento de nuestra DBF de par solitario sobre esta base, en principio, mucho más pobre.

Hemos optimizado posición y exponente de la DBF de par solitario cuando  $\rho(r)$  se expande sobre una base STO-3G para moléculas de piridina e imidazol. Los resultados de esta optimización están recogidos en las tablas VIC y VIIB.

Estos resultados presentan unas características básicamente diferentes a las encontradas cuando  $\rho(r)$  se expande sobre bases "split-valence" y "split-valence" con polarización.

- a) El exponente de la función de densidad de par solitario se hace más pequeño (DBF mucho más difuso).
- b) La carga proyectada sobre la nueva componente esférica no pasa por un máximo, sino que crece sistemáticamente, a medida que la DBF correspondiente se aproxima al núcleo de Nitrógeno, hasta que prácticamente se produce un "colapso", no físico, de esta DBF con las que describen el resto de la capa de solvencia de dicho átomo.
- c) El proceso de optimización manifestó numerosas inestabilidades (fuertes oscilaciones en la búsqueda del mínimo del funcional  $E'$ ).
- d) Cuando se procedió a la optimización simultánea de la capa de valencia del N, y la DBF, aquella se expandía en lugar de contraerse.

La primera conclusión de estos cuatro hechos es que la población asignada a la DBF del par solitario carece por completo de sentido físico. Por otro lado, todos estos efectos son consecuencia e ilustran la pobreza de la función de distribución electrónica  $\rho(r)$  en las zonas alejadas de los núcleos, cuando dicha función se expande sobre una base mínima.

Otra indicación en este sentido fue dada por F. Escudero (5) al indicar que el ajuste de DBF situados en las regiones del enlace C-C y C-H de las moléculas de etano y eteno precisaba del empleo de funciones de polarización ya que incluso la base 6-31G no representaba suficientemente bien la densidad de carga sobre la región del enlace.



En otras palabras, cuando  $\rho(r)$  se expande sobre una base mínima, la correspondiente función es suficientemente buena en las proximidades de los núcleos y por ello las posibles aproximaciones a  $\rho(r)$  en términos de componentes esféricos centrados sobre los átomos, no mejoran sustancialmente cuando la base utilizada para expandir  $\rho(r)$  se amplía (insensibilidad a la base atómica del análisis de población y YSP (1), (2), (5), (6)). No obstante, éste deja de ser cierto cuando lo que nos interesa son las "colas" de  $\rho(r)$ , es decir, la descripción de las zonas dejadas de los núcleos. Es un hecho bien conocido que solo bases doble zeta con polarización dan una adecuada descripción de tales zonas y una base mínima es completamente insuficiente a este respecto. Esto se traduce, en nuestro caso particular, en una descripción del par solitario marcadamente distinta según el tipo de base utilizado ("split-valence" o mínima) y que es patente cuando se comparan las posiciones de los correspondientes centroides (ver tabla VIII).

En consecuencia, cuando uno intenta proyectar la correspondiente función  $\rho(r)$  en componentes lejanas a los núcleos, uno tropieza con la "pobreza" de la propia función en esa zona.

Como consecuencia, el método de optimización trata de llevar la DBF correspondiente a las zonas de  $\rho(r)$  mejor descritos, la DBF se desplaza hacia el núcleo y su carga crece sistemáticamente, a expensas de lo que consideramos como capa de valencia del nitrógeno.

Nuestros resultados para piridinas sustituidas en ratifican estos argumentos. La carga de la DBF de par no sólo aumenta al acercarse al centro atómico, sino que es prácticamente independiente del tipo de sistema estudiado, observándose las variaciones en la población de la capa de valencia del nitrógeno, de la que dicho componente recoge su población (Tabla IX).

Es de destacar, por ejemplo, el caso de la 4-NO<sub>2</sub> -piridina o de 4-CF<sub>3</sub>-piridina, que presentarían, una carga del par solitario comparable a la de 4-NH<sub>2</sub>, o 4-CH<sub>3</sub>-piridina, pero que tienen una población de valencia para el N básico muy inferior.

Aunque el resultado de esta búsqueda con base mínima es completamente negativo, tal búsqueda estaba justificada por el afán de lograr una alternativa económica en tiempo de CPU para moléculas de tamaño medio y grande. No obstante, de todo lo anterior se puede concluir also que consideramos realmente importante, aún cuando sea una conclusión indirecta. Cualquier intento para evaluar la carga del par solitario más riguroso desde un punto de vista formal que el propuesto por nosotros en el capítulo 4, tropieza automáticamente con la calidad de la función  $\rho(r)$  en las zonas alejadas de los núcleos. Es decir, tanto si se elige un método como como el YSP, como si de efectúa una integración en esferas variables, se

utilizan las partición de un "lozes" o técnicas de partición numéricas, los resultados carecerán de validez salvo que la función de distribución electrónica,  $\rho(r)$  tenga el comportamiento adecuado en las zonas no próximas a los núcleos. ello exige como mínimo la utilización de bases tipo "split-valence", que para los sistemas bajo estudio son económicamente muy costosas.

De hecho siempre que interesa describir zonas no puramente atómicas se utilizan bases ampliamente flexibles. Politzer (7) en sus calculos de densidades de carga en regiones del enlace emplea bases muy extensas; Hehre (8) emplea funciones d al ajustar la carga a esferas de radio variable; Csizmadia (9) emplea bases "split-valence" a la hora de determinar tamaños de pares y posiciones de centroide, usando doble zeta (9 a) a la hora de calcular el tamaño de dichos pares.

La conclusión indicada antes podría retificarse del siguiente modo: Si se efectuase un análisis YSP sobre una base mínima, pero polarizada en la zona del par (STO-3G+LPG) debería observarse una clara corrección de los defectos a), b) c) y d) apuntados anteriormente. Es decir, con sólo incluir sobre la base mínima la función LPG,  $\rho(r)$  tendría un comportamiento físicamente más correcto, al menos en la zona del par, y el colapso de la DBF del par no debería producirse. Nuestros resultados efectuados para la piridina se muestran en la tabla X. Se observa que efectivamente, y a diferencia de lo que ocurría con la base mínima, ahora la carga del par pasa por un máximo, indicando que la mínima polarización incluida con la LPG tiene el efecto deseado. No obstante, en general la base sigue siendo pobre en la descripción de la zona lejana al núcleo y si la DBF se acerca a esta suficientemente ( $R < 1.1$  u.a.) se produce de nuevo el colapso.

Llegados a este punto, parece evidente que el problema de la basicidad de derivados orto-sustituidos en heterociclos que contienen nitrógeno, implica un elevado número de factores diferentes. Creemos que al menos los más importantes han sido enumerado, si bien algunos, como ya se indicó, están todavía siendo investigados.

## Bibliografía Capítulo 8

- 1) Yañez, Stenart y Pople. Acta Cryst. A (1978) págs. 641
- 2) Escudero y Yañez. Mol. Phys (1982) 45, 617
- 3) Neisius y Verhaesen. Chem. Phys. Lett. 78 (1981), 147
- 4) Hehre, Ditchfield y Pople. J. Chem. Phys. 56, 2257 (1972).
- 5) Felix Escudero. Tesis doctoral UAM 1982.
- 6) a Mo y Yañez Theor. Chim Acta 53 (1979) 337  
b Dorado, Mo y Yañez J. Am. Chem. Soc 102 (1980) 947  
c Escudero Mo y Yañez. J. Chem. Soc. Perkin tuano (1983) 1735  
d Escudero, Mo, De Paz y Yañez. J. Mol. Street (theochem) in press.
- 7) a Politzer y Harris J. Am. Chem. Soc. 92 (1970), 6451  
b Politzer. Theor. Chim Acta. 23 (1971) 203
- 8) a Franci, Hout, Hehre. J. Am. Chem. Soc. 106 (1984) 563  
b Hehere y Hout. J. Am. Chem. Soc. 105 (1984) 3728
- 9) a Daudel, Kapuy, Komutza, Goddard, Csizmadia. Chem. Phys Lett. 44 (1976) 1987  
b Powell, Peterson, Csizmadia. J. Mol Struct. (Theochem) 92 (1983) 323.  
c Csizmadia 'Localization and de localization in Quantum Chemistry Vol. I D. Peidad Publishing Co 1975.
- 10) Topsom. J. Am. Chem. Soc. (1981), 39, 103
- 11) a Charton J. Am. Chem. Soc. 86, (1964) 2033  
b Charton J. Org. Chem. 29 (1964) 1222  
c Charton J. Org. Chen. 30 (1965) 3346
- 12) Taft. Comunicacion privada.

TABLA 1. ENERGÍAS DE PROTONACIÓN EXPERIMENTALES Y CARGAS CALCULADAS DEL ORBITAL DE PAR SOLITARIO DE VARIAS ORTO PIRIDINAS ( Y SUS FRAGMENTOS MOLECULARES CORRESPONDIENTES ) .

MOLECULA	$\Delta G$ exp. (12)	$\alpha$ LPF "SP"	$\alpha$ TROZOS LPF "SP"
2-CN PIRID.	-13.2	0.1831	0.0398
2-F PIRID.	-10.2	0.2239	0.0478
2-CF <sub>3</sub> PIR.	-9.6	0.2405	0.1076
PIRIDINA	0.0	0.1955	0.0429
2-OCH <sub>3</sub> PIR.	0.6	0.2283	0.0956
2-CH <sub>3</sub> PIR.	3.8	0.2017	0.0472
2-NH <sub>2</sub> PIR.	4.5	0.2056	0.0185
2-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P.	8.8	0.1844	0.0580
2-OH PIRID.	---	0.2217	0.0429
2-NO <sub>2</sub> PIR.	---	0.2351	0.1235
4-NH <sub>2</sub> PIR.	11.4	0.2180	0.0066
4-OCH <sub>3</sub> PIR.	4.3	0.2064	0.0058

Se han efectuados los cálculos para los conformeros de menor energía de la 2-OH y la 2-OCH<sub>3</sub> piridina. Los valores calculados para 4-NH<sub>2</sub> y 4-OCH<sub>3</sub> se dan a título comparativo .

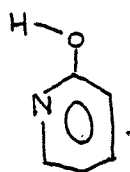
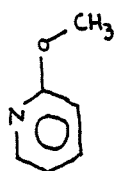


TABLA 2. RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE EL PROCESO DE OPTIMIZACION  
 ----- DE EXPONENTE Y POSICION DE LA FUNCION DE PAR SOLITARIO  
 PARA LAS MOLECULAS DE PIRIDINA E IMIDAZOL ( BASE STO-3G  
 + LPF ' S ' ) .

PIRIDINA

EXPONENTE	DISTANCIA AL N EN A.	ENERGIA (HARTREES)	CARGA DE LA LPF S
0.10	1.23	-243.669406	0.1952
0.15		-243.667799	0.2029
0.20		-243.662857	0.1840
0.30		-243.65360	0.1304
0.10	1.07	-243.671352	0.2030
0.20		-243.664615	0.2050
0.30		-243.653701	0.1486
0.08	0.85	-243.670575	0.1805
0.10		-243.673309	0.2040
0.15		-243.672578	0.2307
0.20		-243.666708	0.2216
0.25		-243.659650	0.2029
0.30		-243.653261	0.1698
0.10	0.50	-243.673680	0.1599
0.15		-243.674761	0.1834
0.20		-243.669959	0.1924
0.30		-243.653629	0.1632

TABLA 2. ( CONTINUACION )

) IMIDAZOL

EXPONENTE	DISTANCIA AL N EN A.	ENERGIA (HARTREES)	CARGA DE LA LPF S
0.10	1.30	-222.000232	0.1949
0.20		-221.992477	0.1717
0.30		-221.984347	0.1184
0.10	1.10	-222.002336	0.2068
0.20		-221.993936	0.1948
0.30		-221.984233	0.1370
0.10	0.85	-222.004720 <	0.2152 <
0.20		-221.995762	0.2221
0.30		-221.983515	0.1604
0.10	0.45	-222.006924	0.1904
0.20		-221.999470	0.2185
0.30		-221.983204	0.1774

TABLA 3 . ENERGÍAS DE PROTONACIÓN EXPERIMENTALES ,CARGAS CALCULADAS CON UNA LPF " S" Y DISTANCIAS ( EN U. A. ) DEL ATOMO DE NITROGENO AL CENTROIDE DEL OML. DE PAR SOLITARIO OBTENIDO CON UNA BASE STO-3G PARA VARIAS PIRIDINAS.

MOLECULA	$\delta\Delta G_{exp.}$	Q LPF "S"	DISTANCIA AL CENTROIDE STO-3G + LPF "S"
4-NO <sub>2</sub> PIRIDIN.	-12.7	0.1883	0.8026
4-CN PIRIDIN.	-11.2	0.1932	0.8052
4-F PIRIDIN.	-4.1	0.2031	0.8090
PIRIDINA	0.0	0.2040	0.8113
4-CH <sub>3</sub> PIRIDIN.	4.3	0.2081	0.8123
4-OCH <sub>3</sub> PIRID.	7.2	0.2096	0.8004
4-NH <sub>2</sub> PIRIDIN.	11.4	0.2160	0.8039

TABLA 4 . ENERGÍAS DE PROTONACIÓN EXPERIMENTALES, CARGAS CALCULADAS CON UNA LFP "S" Y DISTANCIAS ( EN U. A. ) DEL ÁTOMO DE NITRÓGENO AL CENTROIDE DEL OML DE PAR SOLITARIO OBTENIDO CON UNA BASE STO-3G Y STO-3G + LFP "S" PARA VARIAS ORTO PIRIDINAS. SE HAN TOMADO LOS CONFORMEROS DE LA 2-HIDROXI Y LA 2-METOXI QUE PRESENTABAN UNA ENERGÍA STO-3G MÁS BAJA.

MOLECULA	$\delta\Delta G_{exp.}$	Q LFP "S"	DISTANCIA AL CENTROIDE	
			STO-3G	STO-3G+LFP "S"
2-CN PIRIDIN.	-13.2	0.1951	0.6682	0.7927
2-F PIRIDIN.	-10.2	0.2144	0.6572	0.7870
2-CF3 PIRIDIN.	-9.6	0.2059	0.6693	0.7870
PIRIDINA	0.0	0.2040	0.6791	0.8113
2-OME PIRIDIN.	0.6	0.2172	0.6618	0.7920
2-CH3 PIRIDIN.	3.8	0.2151	0.6720	0.8102
2-NH2 PIRIDIN.	4.8	0.2262	0.6665	0.8100
2-N(CH3)2 PIR.	8.8	0.1999	0.6698	0.7961
2-OH PIRIDIN.	--	0.2135	0.6638	0.8072
2-NO2 PIRIDIN.	--	0.1975	0.6614	0.7659



TABLA 5. OPTIMIZACION DE LA DBF DE PAR SOLITARIO EN LA MOLECULA  
 ----- DE AMONIACO, SOBRE UNA BASE 6-31G + LPF + BF (Ref. 3),  
 POR EL METODO YSP .

A) SIN OPTIMIZAR LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL N

DISTANCIA (U.A.)	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	$\epsilon'$
0.660	6.330	7.501	0.085	-52.35736
0.680	6.069	7.495	0.091	-52.35773
0.789	5.108	7.487	0.104	-52.35788
0.889	4.222	7.493	0.112	-52.35692
0.990	3.481	7.507	0.114	-52.35556
1.089	2.881	7.526	0.111	-52.35428
1.190	2.405	7.546	0.106	-52.35327
1.130	1.754	7.581	0.090	-52.35200
1.160	1.375	7.609	0.071	-52.35144

B) OPTIMIZANDO LA CAPA DE VALENCIA DEL N . EL FACTOR DE ESCALA ESTANDAR  
 DEL N ES 0.91 .

DISTANCIA(U.A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	F. ESCALA N	Q. DBF N	$\epsilon'$
0.789	1.461	0.104	0.918	7.457	-52.35791
0.989	3.373	0.119	0.993	7.413	-52.35585
1.389	1.506	0.104	0.948	7.404	-52.35273

TABLA 6. OPTIMIZACION DE LA DBF DE PAR SOLITARIO EN LA MOLECULA  
 ----- DE IMIDAZOL, SOBRE GEOMETRIA OPTIMA STO-3G, POR EL  
 METODO YSP .

A) CON BASE 6-31G + LPF 'S' + BF 'SP' EN ENLACES C-C Y C-N + BF 'S'  
 EN ENLACES C-H Y N-H. LA POBLACION DEL N CON LA BASE ESTANDAR YSP  
 ES 7.563 .

DISTANCIA ( A. )	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	$\epsilon'$
0.40	4.260	7.630	0.143	-199.10838
0.50	2.519	7.261	0.180	-199.10569
0.60	2.203	7.619	0.183	-199.10465
0.65	1.862	7.617	0.184	-199.10345
0.70	1.585	7.615	0.813	-199.10248
0.80	1.194	7.612	0.177	-199.10115
1.10	0.790	7.611	0.156	-199.09988
1.20	0.598	7.612	0.131	-199.09934

B) CON BASE 6-31G . LA POBLACION DEL NITROGENO CON LA BASE YSP ESTANDAR  
 ES 7.565 .

DISTANCIA ( A. )	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	$\epsilon'$
0.50	2.447	7.246	0.262	-199.35995
0.60	1.834	7.269	0.272	-199.35631
0.65	1.581	7.626	0.274	-199.35469
0.70	1.370	7.623	0.273	-199.35323
0.80	1.057	7.619	0.266	-199.35117

TABLA 6 (CONTINUACION).

OPTIMIZANDO LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL NITROGENO .

DISTANCIA (A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	F. ESCALA	NIQ. DBF N	€'
0.65	1.355	0.347	0.975	7.034	-199.35635

C) CON BASE STO-3G , LA POBLACION DEL NITROGENO CON LA BASE YSP ESTANDAR ES 7.554 .

DISTANCIA ( A. )	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	€'
0.30	0.964	6.074	1.327	-193.86929
0.40	1.850	6.804	0.565	-193.87070
0.50	1.996	7.496	0.424	-193.86539
0.60	1.837	7.493	0.418	-193.86224
0.65	1.613	7.488	0.408	-193.85811
0.70	1.438	7.485	0.395	-193.85438

OPTIMIZANDO LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL NITROGENO .

DISTANCIA (A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	F. ESCALA	NIQ. DBF N	€'
0.65	1.724	0.373	0.871	7.339	-193.85997

TABLA 7. OPTIMIZACION DE LA DBF DE PAR SOLITARIO EN LA MOLECULA  
 ----- DE PIRIDINA, SOBRE GEOMETRIA INDO REESCALADA, POR EL  
 METODO YSP .

A) CON BASE 6-31G . LA POBLACION DEL N CON LA BASE ESTANDAR YSP ES  
 7.608. EL FACTOR DE ESCALA ESTANDAR DEL N ES 0.91 .

DISTANCIA (U.A.)	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	$\epsilon'$
1.03	2.145	7.292	0.289	-210.47634
1.22	1.550	7.354	0.304	-210.47238
1.33	1.318	7.374	0.291	-210.47077
1.43	1.132	7.359	0.283	-210.46950

OPTIMIZANDO LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL NITROGENO .

DISTANCIA(U.A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	F. ESCALA N	Q. DBF N	$\epsilon'$
1.22	1.345	0.377	0.974	7.055	-210.47396

C) CON BASE STO-3G . LA POBLACION DEL NITROGENO CON LA BASE YSP ESTANDAR  
 ES 7.564 .

DISTANCIA (U.A.)	EXP. DBF PAR	Q. DBF N	Q PAR	$\epsilon'$
0.43	0.810	5.417	2.042	-204.69406
0.63	1.115	6.290	1.088	-204.69359
0.73	1.174	6.733	0.622	-204.69528
0.83	2.286	6.933	0.473	-204.69690
1.23	1.602	7.197	0.438	-204.67219
1.53	1.052	7.332	0.412	-204.67219

TABLA 7 (CONTINUACION).

OPTIMIZANDO LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL NITROGENO .

DISTANCIA(U.A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	F. ESCALA N	Q. DBF N	€'
1.23	1.710	0.398	0.863	7.429	-204.68344

TABLA 8. DISTANCIA DEL CENTROIDE DEL O.M.L. DE PAR SOLITARIO  
 ----- AL ATOMO DE NITROGENO ( EN U.A. ) CON BASE MINIMA Y  
 6-31G, SOBRE GEOMETRIAS INDO REESCALADAS .

MOLECULA	STO-3G	6-31G
PIRIDINA	0.6791	0.7461
IMIDAZOL	0.6490	0.7122
2-CH3 IMIDAZ.	0.6572	0.7193
1-CH3 IMIDAZ.	0.6462	0.7108
4-CH3 IMIDAZ.	0.6520	0.7153
5-CH3 IMIDAZ.	0.6476	0.7119
4-F IMIDAZOL	0.6386	0.6908
4-F IMIDAZOL	0.6460	0.7108

TABLA 9. DISTRIBUCIONES DE CARGA YSP PARA PIRIDINAS SUSTITUIDAS PARA, OBTENIDAS POR EL METODO YSP. LA DBF DE PAR SOLITARIO ESTA SITUADA A 0.65 A. DEL N Y PARTE DE UN EXPO- NENTE INICIAL 1.66. EL FACTOR DE ESCALA STANDAR DEL N ES 0.91 .

MOLECULA	$\delta\Delta G(\text{exp.})(12)$	DBF DE PAR SOLITARIO		CAPA DE VALENCIA DEL N	
		CARGA	FAC.ESCALA	CARGA	FAC.ESCALA
4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> P.	13.6	0.389	1.035	5.447	0.865
4-NH <sub>2</sub> PIRID.	11.4	0.390	1.038	5.430	0.867
4-CH <sub>3</sub> PIRID.	4.3	0.398	1.034	5.439	0.863
PIRIDINA	0.0	0.398	1.038	5.424	0.865
4-F PIRIDINA	-4.1	0.393	1.042	5.413	0.867
4-CF <sub>3</sub> PIRID.	-8.3	0.395	1.056	5.323	0.874
4-NO <sub>2</sub> PIRID.	-12.7	0.391	1.069	5.252	0.882
4-OH PIRID.	---	0.390	1.041	5.412	0.868

TABLA 10. OPTIMIZACION DE LA DBF DE PAR SOLITARIO EN LA MOLECULA  
 ----- DE PIRIDINA, SOBRE GEOMETRIA INDO REESCALADA, POR EL  
 METODO YSP, SOBRE UNA BASE STO-3G + LPF "SP" .

A) OPTIMIZANDO LA DBF DE PAR SOLITARIO .

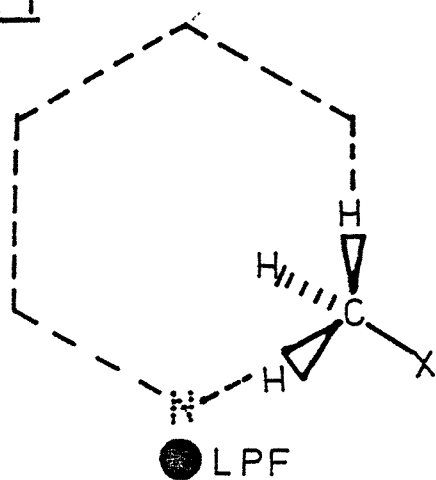
DISTANCIA (U.A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	$\epsilon'$
0.94	1.655	0.452	-204.41389
1.03	1.642	0.429	-204.41322
1.13	1.863	0.328	-204.41598
1.23	1.261	0.459	-204.41005
1.28	1.162	0.470	-204.40913
1.33	1.072	0.479	-204.40827
1.43	0.913	0.500	-204.40669
1.53	0.976	0.352	-204.40801

B) OPTIMIZANDO LA DBF DE CAPA DE VALENCIA DEL NITROGENO. EL FACTOR DE  
 ESCALA ESTANDAR DEL N ES 0.91 .

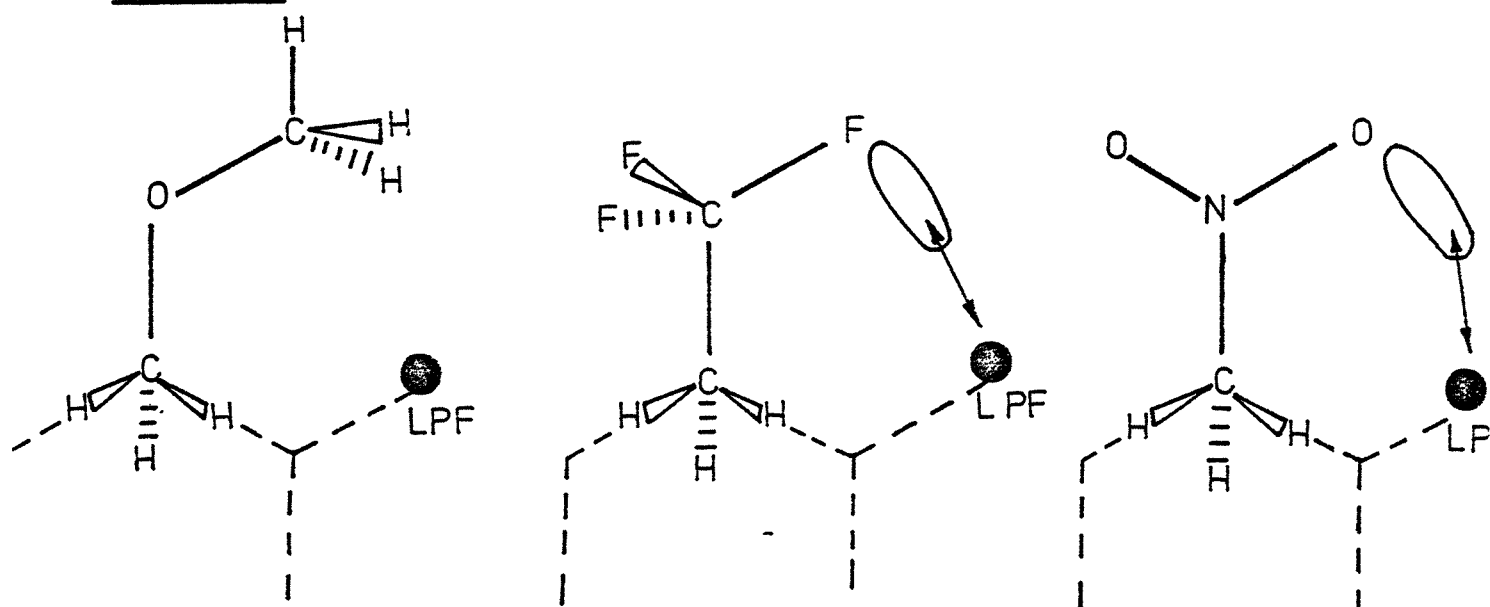
DISTANCIA(U.A.)	EXP. DBF PAR	Q PAR	IF. ESCALA N	Q. DBF N	$\epsilon'$
1.23	1.594	0.354	0.868	7.513	-204.41352
1.43	1.142	0.347	0.834	7.523	-204.40945



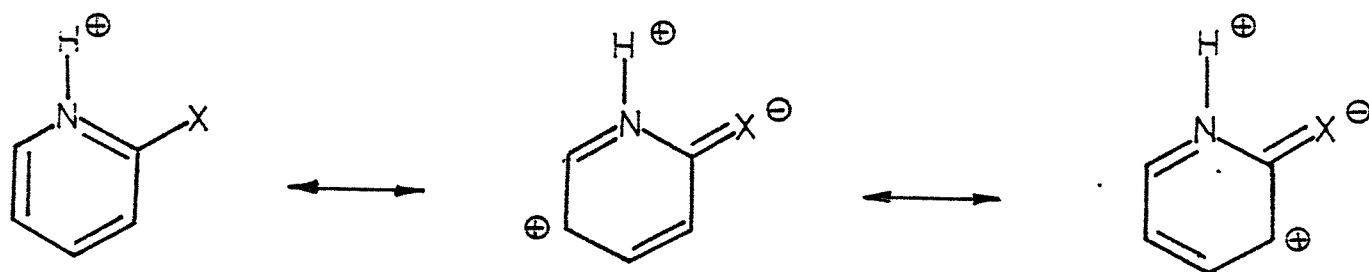
ESQUEMA 1

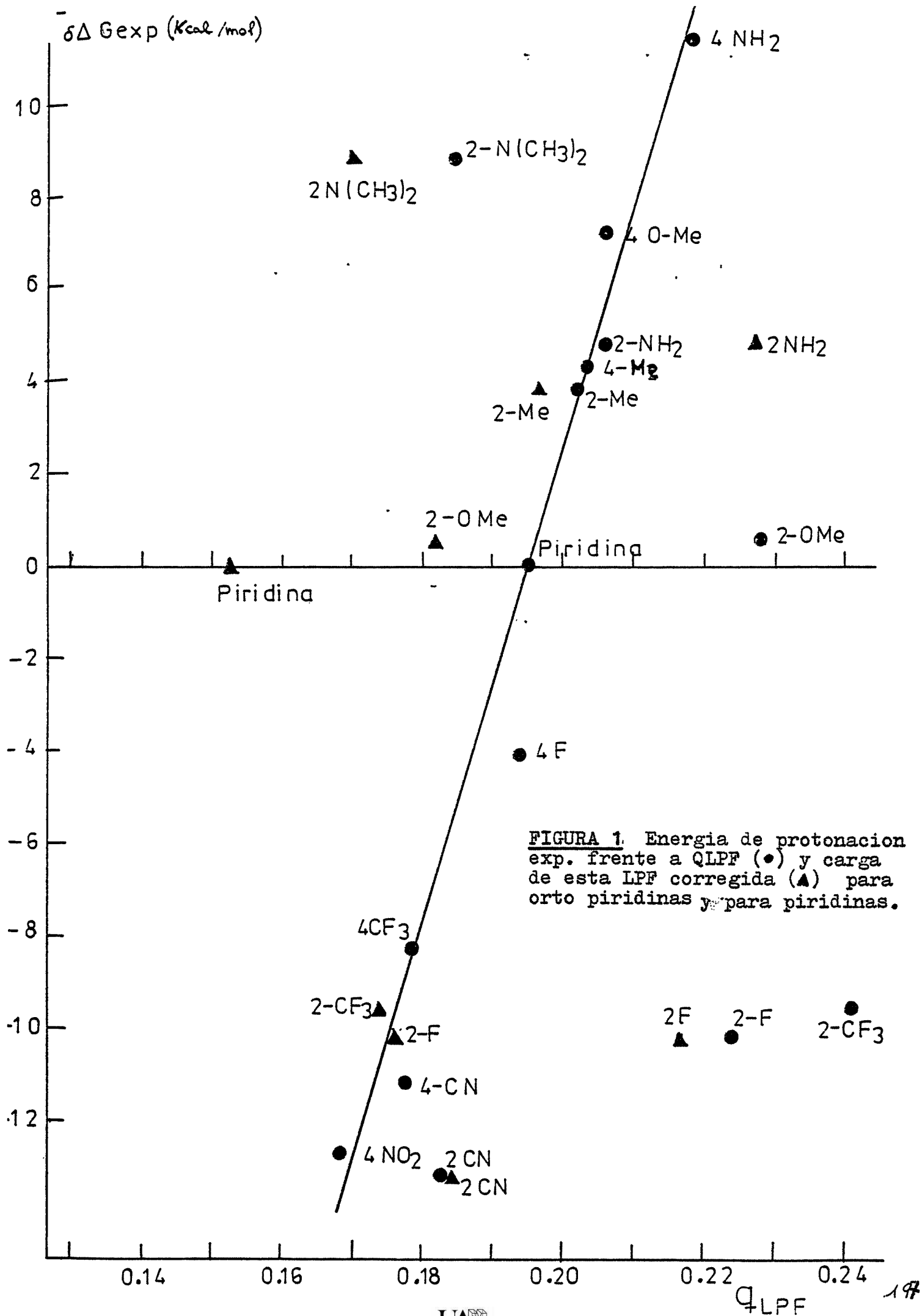


ESQUEMA 2



ESQUEMA 3





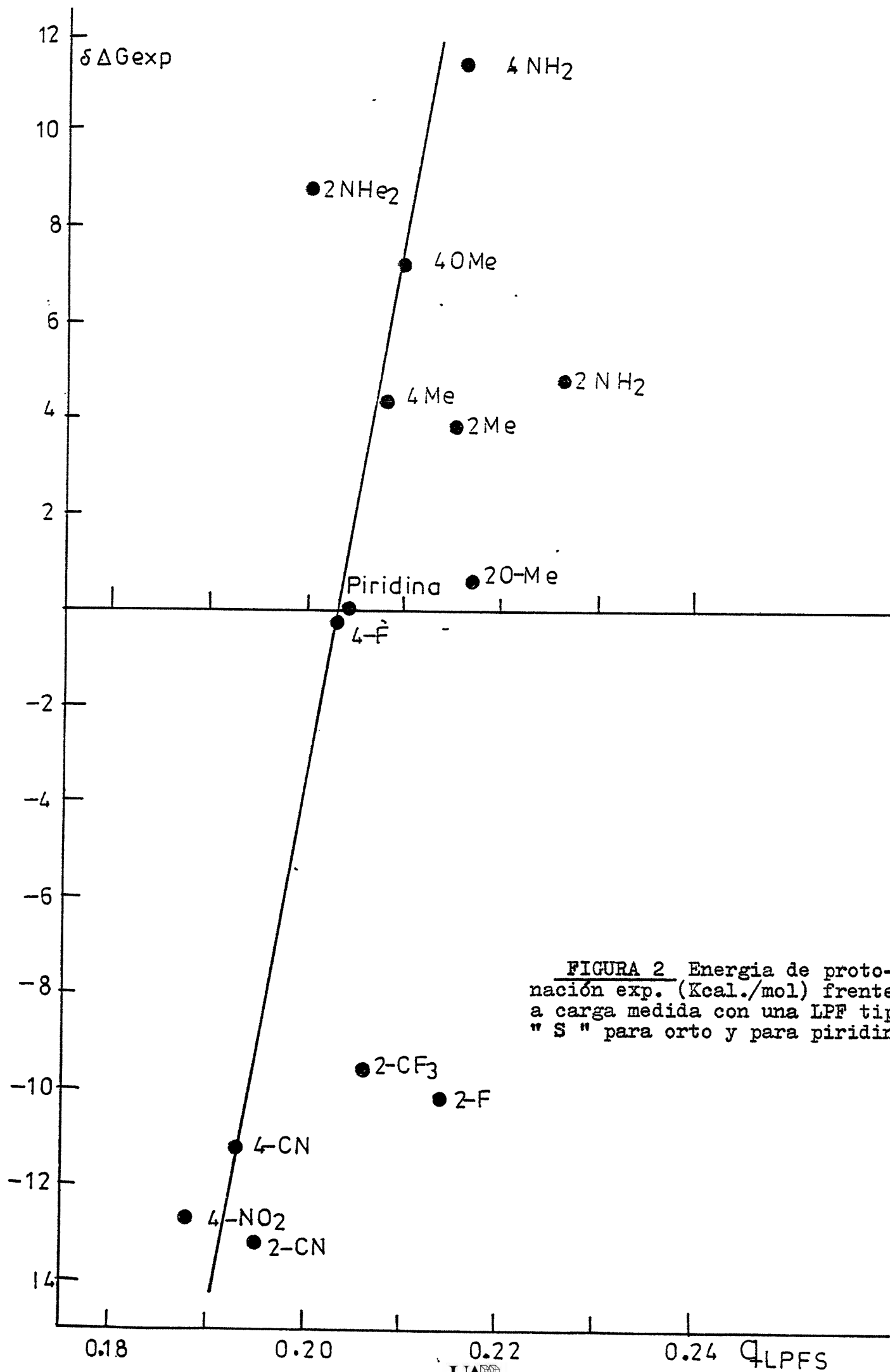
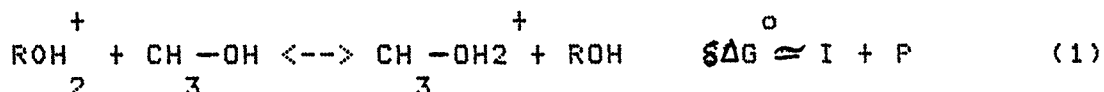


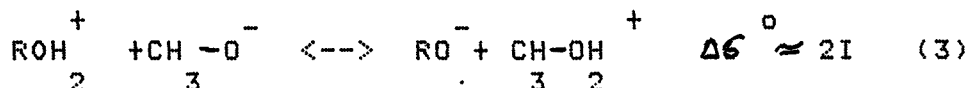
FIGURA 2 Energia de protonación exp. (Kcal./mol) frente a carga medida con una LPF tipo "S" para orto y para piridinas .

La utilización de cálculos teóricos en el análisis de equilibrios de transferencia ha visto potenciada con la utilización del concepto de proceso isodésmico (1) ideado por Pople y Co., el cual puede permitir el conocer que forma (neutra o protonada) es la responsable de la variación entálpica del proceso de protonación (2). Este hecho es particularmente importante cuando lo que se trata de obtener es una correcta interpretación de los efectos del sustituyente sobre la basicidad intrínseca del sistema, tanto en lo que respecta a su naturaleza como a su posición relativa dentro de la molécula.

Como indicamos en la introducción, los efectos del sustituyente puede explicarse (5) (17) mediante efectos de polarizabilidad (P), inductivos (I) o de resonancia (R). Normalmente no es posible separar estos efectos a partir de los datos experimentales. Sin embargo si es posible a partir de las basicidades y ácidos exp. en fase gas, convenientemente combinados proceder a una separación de estos efectos. Así en el caso de los alcoholes (5) esto es posible mediante las ecuaciones:

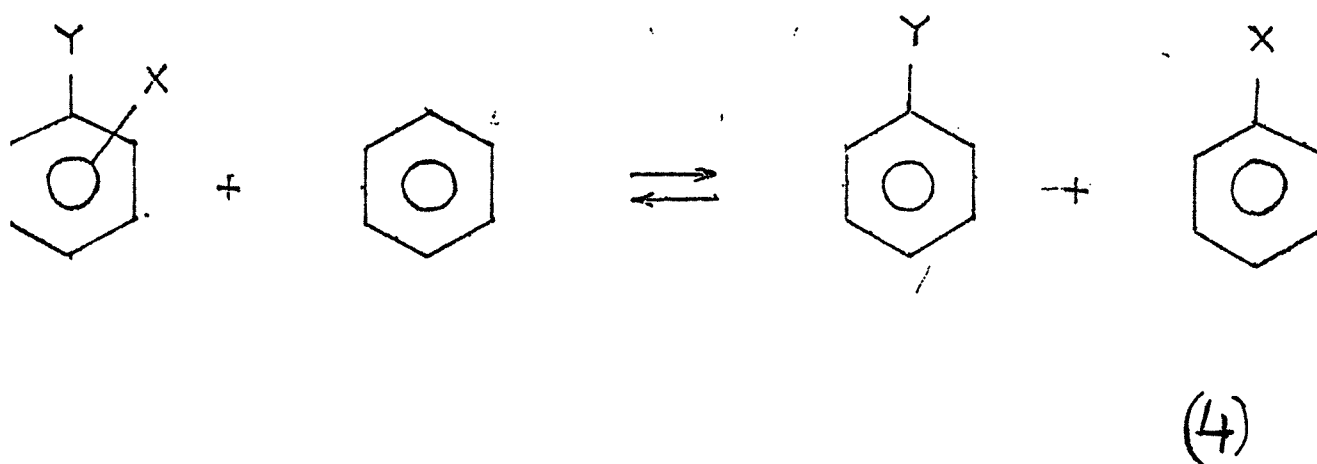


Restando (1) de (2) obtendríamos un (hipotética) doble proceso de equilibrio de transferencia protónica, donde el efecto de polarizabilidad (P) se ha eliminado o al menos minimizado.



y por tanto  $I = \Delta G^\circ (\text{proceso 3})/2$  ; y  $P = \Delta G^\circ (\text{proceso 1}) - I$ .

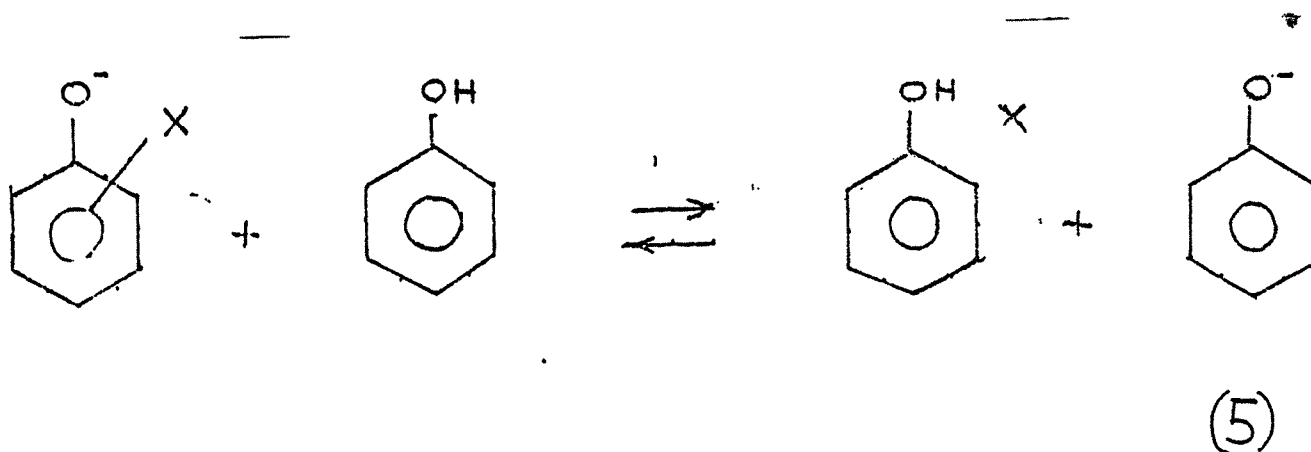
Mediante el empleo de reacciones isodésmicas adecuadas es posible también (4) estimar por ejemplo las acideces relativas de fenoles sustituidos y proporcionar la separación de los efectos del sustituyente sobre la acidez en componentes debidas a la molécula neutra (fenol) de un lado y la forma protonada (ión fenoxido) de otra, separación que no es posible a partir de los datos experimentales. Así para medir las energías de interacción se emplea (4):



Y es  $O^-$  ó OH

X es el sustituyente

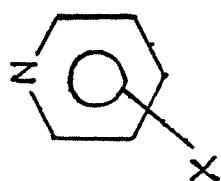
El efecto del sustituyente en la acidez lo da el cambio de energía en la siguiente reacción.



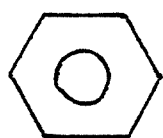
que es exactamente la resultante de efectuar la diferencia entre las energías de interacción dadas por la Ec. (4)

para los grupos  $O-H$  y  $O^-$ .

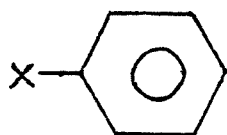
Como vemos el método consiste en descomponer una reacción dada en otras dos cuya combinación de la Ecuación pedida. De estas dos ecuaciones, una incluye la forma neutra y otra la iónica, y ambas incluyen una tercera molécula que define el origen energético y es tal que hace constante el número y tipo de enlaces (iso-energéticos) en ambos miembros de la ecuación química.



+

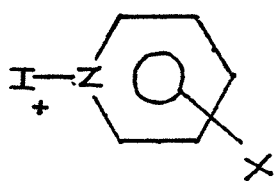


+

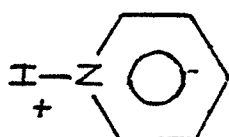


$\Delta \epsilon^\circ_{\text{PYRIDINA}}$

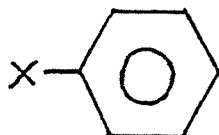
(8)



+

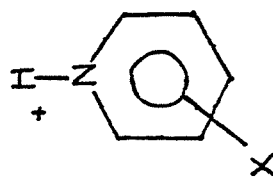


+

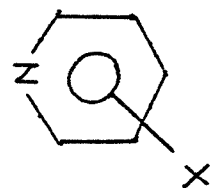
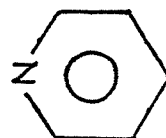


$\Delta \epsilon^\circ_{\text{PYR}^+}$

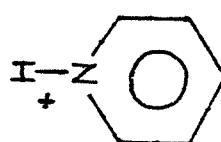
(7)



+



+



$\delta \Delta \epsilon^\circ_{\text{PYR}^+}$

(6)

En nuestros procesos de basicidad, la idea, pues, es dividir el efecto de sustituyente en componentes, una con la forma neutra y otra la protonada (3). Así el efecto total del sustituyente X sobre la afinidad protónica de la piridina (ecuación (6) puede partirse en efectos de la forma protonada (Ec (7) menos el efecto de la piridina neutra correspondiente (Ec. (8)). Analisis de este tipo efectuados en piridinas, anilinas, fenoles y acidos benzoicos muestran que el efecto de los sustituyentes en la afinidad es debido principalmente a interacciones en la forma cargada. (3) (2).

Las Ec. (7) y (8) son ecuaciones hipotéticas. La Ec. (6) nos da el efecto del sustituyente en la acidez.

$$\Delta E_{\text{PirH}}^{\text{O}} + \Delta E_{\text{PirH}}^{\text{O}} = \Delta E_{\text{PirH}}^{\text{O}} - \Delta E_{\text{Pir}}^{\text{O}}$$

La estabilización de la forma protonada se produce en sustituyentes fuertemente dadores de electrones  $\pi$  (2). Las energías de interacción para las moléculas neutras, aunque significativas en algunos casos, son de segundo orden comparadas con las energías correspondientes a los cationes (2). También (2) se efectúan analisis de los efectos de polarizabilidad, resonancia moleculares y de campo.

Indirectamente, pues, parece claro que para determinado tipo de moléculas las variaciones que predominan son las asociadas con la forma cargada. No obstante, hasta ahora no se ha efectuado un estudio sistemático de dicho problema, que requiere ineludiblemente la completa optimización de las geometrías de todas las especies implicadas en la, antes mencionada, reacción isodésmica, para que los resultados obtenidos posean una mínima fiabilidad.

Presentamos dicho analisis a nivel STO-3G para la familia de los derivados metilados del imidazol. Escogemos el sustituyente metil, por no presentar problemas conformacionales.

También se hace necesario incluir la completa optimización de los necesarios compuestos pirrólicos de referencia (pirrol y sus metil derivados), para poder construir adecuadamente la reacción isodésmica.

La optimización se realizó a nivel STO-3G por el método de Murtaugh-Sargent. Las geometrías optimizadas se muestran en la figura 1. Solamente se conocen las geometrías experimentales de microondas de pirrol (12) e imidazol (11) dibujadas en la figura 1, y nuestras geometrías calculadas muestran un muy buen acuerdo con ellas. La mayor desviación se produce en el pirrol en el enlace  $C2 = C3$  (0.031Å), pero es una subestimación característica del nivel de cálculo usado. La geometría optimizada por nosotros de pirrol reproduce la obtenida en referencia (13) y nuestra geometría calculada para el imidazol concuerda con la optimizada parcialmente dada en (24).

En el esquema 1 la reacción I corresponde al proceso de protonación del N-metilimidazol. Las reacciones II y III son los dos procesos isodésimicos cuya combinación (II-III) da lugar a I, y permite descomponer la variación de la energía de protonación en la contribución de las formas neutra y protonada. El esquema 2 es similar y corresponde a los restantes derivados metilados del imidazol.

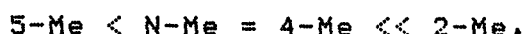
De las tres magnitudes características implicadas en estos procesos  $\Delta E_p$  puede medirse experimentalmente.

$\Delta E_p^0$  puede calcularse a partir de los incrementos de entalpías de formación gaseosas experimentales de cada compuesto de la reacción.

$\Delta E_p^+$  solo puede calcularse teóricamente.

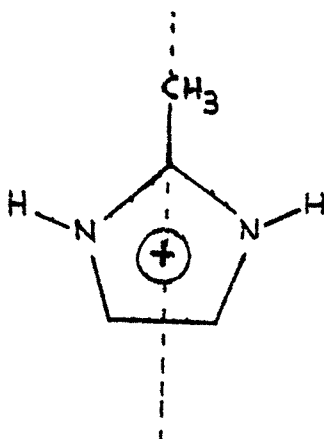
Los resultados teóricos obtenidos se dan en la tabla I.

Estudiaremos primero  $\delta\Delta E_p$ . De los resultados obtenidos se observa el siguiente orden:



La metilación en imidazoles activa la basicidad en más de 4 Kcal/mol, corroborando nuestros resultados obtenidos sobre geometrias INDO reescaladas (6), que presentamos para comparación en la tabla 2. El valor experimental en fase gas de  $\delta\Delta E_p$  para el N-Me es del orden de -5Kcal/mol en buen acuerdo con nuestros resultados usando geometrias INDO y con la evidencia experimental: la afinidad protonica experimental del imidazol es 222.7 Kcal/mol (15) y la del derivado N-metilado es 228.2 Kcal/mol (16). El modelo aditivo propuesto en el capítulo 3 (6) de energías de protonación, debería modificar ligeramente sus valores al usar geometrias optimas STO-3G.

De los resultados mostrados en la tabla es de resaltar el alto valor de  $\delta\Delta E_p$  para el derivado 2 metilado, que es un claro ejemplo de estabilización por resonancia (el catión tiene un plano de simetría perpendicular al plano molecular).





Analicemos ahora las hipotéticas isodésmicas de las o formas neutras. El orden de  $\Delta E^\circ$  a nivel STO-3G es:



Se puede concluir que los sustituyentes contiguos al centro básico (4 y 2) estabilizan por igual la forma neutra ( $\Delta E^\circ$  1.10 y 1.23 Kcal/mol respectivamente), y mucho más que los otros dos. Estos valores pueden comprenderse a la luz del suave efecto inductivo del metilo que decae casi uniformemente con la distancia al centro básico.

Por lo que respecta a las isodésmicas correspondientes a la forma protonada, los valores STO-3G son mucho mayores que las correspondientes a las formas neutras que lo confirma en principio la mayor importancia de la forma protonada sobre la neutra en el proceso de protonación (3). El orden de energías es:



que coincide cualitativamente con el observado para  $\Delta E_p$  y que pone una vez más en evidencia el efecto de resonancia en el derivado 2-Me. Señalemos también que el efecto de estabilización sigue el mismo orden que en las formas neutras, pero el hecho sin duda más relevante es que  $\Delta E_p$  constituye para todos los compuestos estudiados una contribución a  $\Delta E_p$  que oscila entre un 82% y un 93%, muestra clara de que las principales contribuciones energéticas al proceso de transferencia protónica provienen de la forma cargada.

Creemos que nuestros resultados teóricos ponen en evidencia un efecto de polarizabilidad (8) (9) (10) por el hecho de que el 2-Me y el 4-Me (inmediatos al centro básico) estabilicen tanto las formas neutras como las protonadas. El efecto de polarizabilidad es siempre estabilizante mientras que el inductivo puede serlo o no y en el caso del grupo metilo, que es un débil donador electrónico, conduciría a una desestabilización.

Corroboramos, pues, la mayor importancia que en la energía de protonación tiene la contribución energética de la forma protonada (2), lo cual es señal de que hay importantes efectos de la forma protonada en la energía de protonación que hacen que no puedan estudiarse los procesos de protonación únicamente mediante el análisis de propiedades de las formas neutras, siendo las reacciones isodésmicas (al ser el único modo conocido de estudiar la influencia de las formas protonadas) una herramienta importante en dicho estudio.

El hecho de que la contribución energética más importante se deba a las formas cargadas es también un reflejo de la influencia de la nube de carga electrónica, situada en la región donde vendrá a situarse el proton, de la molécula neutra.

Parece lógico admitir que cuanto más carga haya dispuesta a envolver al protón desnudo, más estable será la forma protonada y mayor será el descenso de energía en el proceso de protonación (7). Ello supone que, aunque la mayor variación entálpica se produce para la forma protonada ello no invalida, en general la aplicación de nuestro modelo de la carga del par solitario.

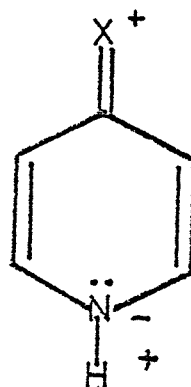
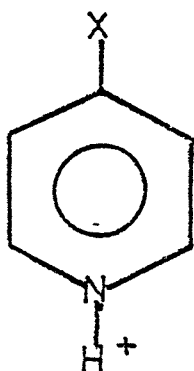
Consideramos también interesante discutir el posible efecto de la base sobre las conclusiones obtenidas con la base mínima, por lo que hemos llevado a cabo cálculos únicos a nivel 4-31G sobre las correspondientes geometrías optimizadas STO-3G. Un tratamiento más risuroso de esta influencia de la base requerida el empleo de geometrías optimizadas al nivel 4-31G, pero desgraciadamente son económicamente prohibitivas. En consecuencia los resultados que se presentan a continuación a nivel 4-31G deben tomarse con cierta cautela y solo a título indicativo. No obstante lo anterior, creemos que dichos resultados son suficientemente significativos, en el sentido de que, aunque el uso de geometrías convenientemente optimizadas cambiaría los valores obtenidos en alguna medida, es difícil pensar que el cambio sería dramático y de suficiente entidad para invalidar las conclusiones ya presentadas.

Estos resultados con base extendida se presentan en la tabla 3. Puede observarse que las tendencias son análogas a las ya discutidas con la base STO-3G, produciendo la misma secuencia en  $\delta\Delta E^+$ ,  $\Delta E^0$  y  $\Delta E^+$ .

Los valores 4-31G para  $\delta\Delta E^+$  presentan la misma secuencia que los obtenidos con la base STO-3G, destacando que la diferencia entre los valores del derivado 2-Me y los demás se hace menor. Igual sucede con el valor 4-31G sobre geometría INDO (tabla 4). El análisis de la isodésmica correspondiente a la forma neutra indica que es ahí donde radica la causa de esta disminución de diferencias. El orden es:



Aun así, el resultado cuantitativo no es significativo al no encontrarnos en el mínimo de la base 4-31G, y lo importante es que las tendencias se conservan



La familia de las piridinas monometiladas confirma, de nuevo, la importancia fundamental de la contribución de la forma protonada al proceso de protonación.

## Bibliografía Capítulo 9

- 1) a) Hehre, Mc. Iver, Pople y Schleyer, J. Am. Chem. Soc. (1974) 96, 7196.  
b) Hehre, Binkley y Pople, Chem. Phys. Lett. (1975) 96, 7196.
- 2) Taasepera, Sumerhays, Hehre, Pross, Radom, Taft, Topsom J. Am. Chem. Soc. (1981), 46, 891-903.
- 3) Taasepera, Hehre, Taft, Topsom. J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 1344-1349.
- 4) Taasepera, Sumerhays, Hehre, Pross, Radom, Taft, Topsom, J. Org. Chem. (1980) 45, 818-826.
- 5) Taft, in "Kinetic of Ion-Molecule Reactions" F. Auslob Ed. Plenum Press (1978).
- 6) Catalán, Mo, de Paz, Perez, Yañez y Elguero, J. Org. Chem. (1984), 49, 4379-4386.
- 7) Catalán, de Paz, Yañez y Elguero, I. Am. Chem. Soc. (1984) 106, 6552-6556.
- 8) J. Bauman, J. Am. Chem. Soc. (1971), 93, pag. 3914.
- 9) Aue, Webb, Bowers, J. Am. Chem. Soc. (1976), 98 pag. 311.
- 9) Wolf, Abboud, Taft, J. Org. Chem. (1977), 42, pag. 20.
- 10) Catalán, de Paz, Yañez y Elguero, Comunicación presentada al XV Congreso de Químicas teóricas de expresión latina (XV QUITEL), Viana do Castelo, Sept. 1984.
- 11) Christen, Griffiths, Sheridan, Z. Naturforsch. (1982) 37a, 1387.
- 12) Nygaard, Nielsen, Kirchheiner, Møltesen, Sørensen, Rasttrup-Andersen, J. Mol. Struct. (1969), 3, 491.
- 13) Kao, Hinde y Radom, Nouveau Journal de Chimie (1979), 3, pag. 473-485.
- 14) Taasepera, Hehre, Topsom y Taft, J. Am. Chem. Soc. (1976) pag. 7438-7440, Vol.98.
- 15) Taft, Prog. Phys. Org. Chem. (1983) 14, 247.
- 16) Ellemberger, Dixon, Farneth, J. Am. Chem. Soc. (1981) 103, 5377
- 17) Topsom, Acc. Chem. Res. (1983), 16, 292-298.

- 18) Takeuchi, Kirh, Cohen. J. Org. Chem (1978) 45, 3570.
- 19) Kirby y Neuberger. Biochemistry J. (1938) 1146.
- 20) Calculado a partir de  $\lambda$  Pka exp. Con un factor correctivo +0.3 para las nos sustituidas en el N.
- 21) Aue y Bowers in "Gas phase ion Chemistry" Bowers Ed, Academic Press N. York 1979 vol. 2.
- 22) Meot-Ner y Sieck J. Am. Chem. Soc. (1983), 105, 2956.
- 23) Tables of interatomic distances and configurations in molecules and ions. The chemical Society London. 1965.
- 24) Del Bene y Cohen. J. Am. Chem. Soc. 100, 5285 (1978).

Tabla 1

IMIDAZOLES en geometría optima STO-3G (Kcal/mol)

	$\Delta E$ equi- librio (II)	$\Delta E$ equi- librio (III)	$\delta\Delta E_F$ equi- librio (I)	Contribucio de la forma protonada
N- metil	0.56	5.14	-4.8	93.4%
2- metil	1.23	8.41	-7.2	85.6%
4- metil	1.10	5.87	-4.8	81.8%
5- metil	-0.34	4.21	-4.6	91.5%

$$\delta\Delta E_F = \Delta E_F - \Delta E_F$$

derivado imidazol.

$\Delta E_F$  imidazol = 283.4 Kcal/mol  
STO-3G

Tabla 2

imidazoles	$\delta\Delta E_F$ STO-3G INDO	$\delta\Delta E_F$ optimo STO-3G	$\delta pK_a$ exp (18) (19)	$\delta\Delta G$ (aa.) (20)
N-Me	4.0	4.8	0.13	-0.2
2-Me	6.7	7.2	0.85	-11.2
4-Me	4.1	4.8	0.56	0.8
5- Me	3.9	4.6	----	---

Tabla 3

Energías 4-31G sobre la geometría STO-3G (Kcal/mol)

Mol'ecula	$\Delta E^0$	$\Delta E^+$	$\delta\Delta E_F$
N-Me imidazol	0.91	6.11	-5.2
2-Me imidazol	2.55	8.12	-5.5
7-Me imidazol	2.36	5.97	-3.8
5--Me imidazol	-0.59	4.27	-4.8

$\Delta E_F$  imidazol = -246.8 Kcal/mol  
4-31G

Tabla 4

imidazoles	$\delta\Delta E_F$ STO-3G sobre INDO	$\delta\Delta E_F$ 4-31G sobre INDO	$\delta\Delta E_F$ optimo STO-3G	$\delta\Delta E_F$ 4-31G sobre STO-3G
N-Me	4.0	4.4	4.8	5.2
2-Me	6.7	4.6	7.2	5.5
7-Me	4.1	--	4.8	3.8
5-Me	3.9	--	4.6	4.8

Tabla 5 Piridinas STO-3G .  $\Delta E_F$  piridina = 277.1 Kcal/mol

	$\delta \Delta E_F$ equilibrio (I)	$\Delta E^o$ equilibrio II	$\Delta E^+$ equilibrio 3
para metil	-4.54	0.71	5.25
meta metil	-2.70	0.39	3.10
orto metil	-5.51	1.28	6.79

Tabla 6 Piridinas 4-316 sobre geometria STO-3G .  
 $\Delta E_F$  piridina = 241.6 Kcal/mol.

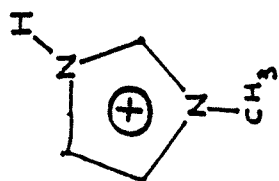
	$\delta \Delta E_F$	$\Delta E^o$	$\Delta E^+$
para metil	-4.38	1.09	5.47
meta metil	-2.63	0.43	3.06
orto metil	-4.09	2.55	6.64

Tabla 7

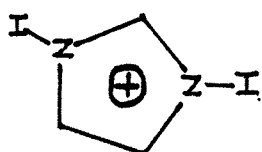
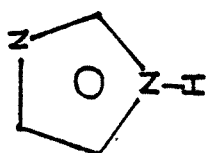
PIRIDINAS	$\delta \Delta E_F$ STO-3G sobre INDO	$\delta \Delta E_F$ optimo STO-3G	$\delta \Delta E_F$ 4-316 sobre STO-3G	$\Delta PA$ exp. gas (21) (22) (2)
para metil	4.1	4.54	4-38	3-7(4-3)
meta metil	2.6	2.70	2.63	2.8 (2.8)
orto metil	5.4	5.51	4.09	3.7 (3.7) (4.1)



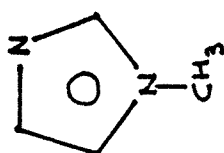
(I)



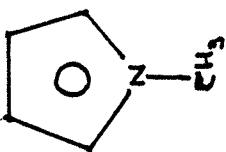
+



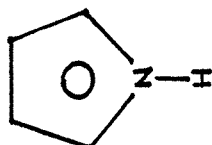
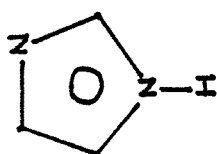
+

 $\Delta E_p$ 

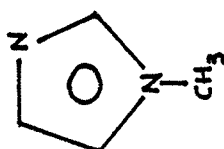
(II)



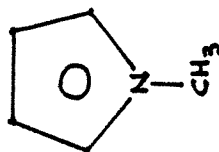
+



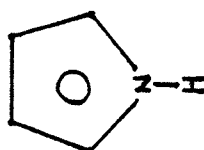
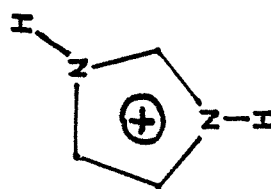
+

 $\Delta E^0$ 

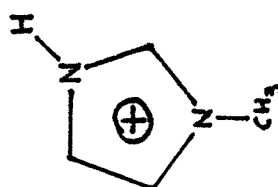
(III)



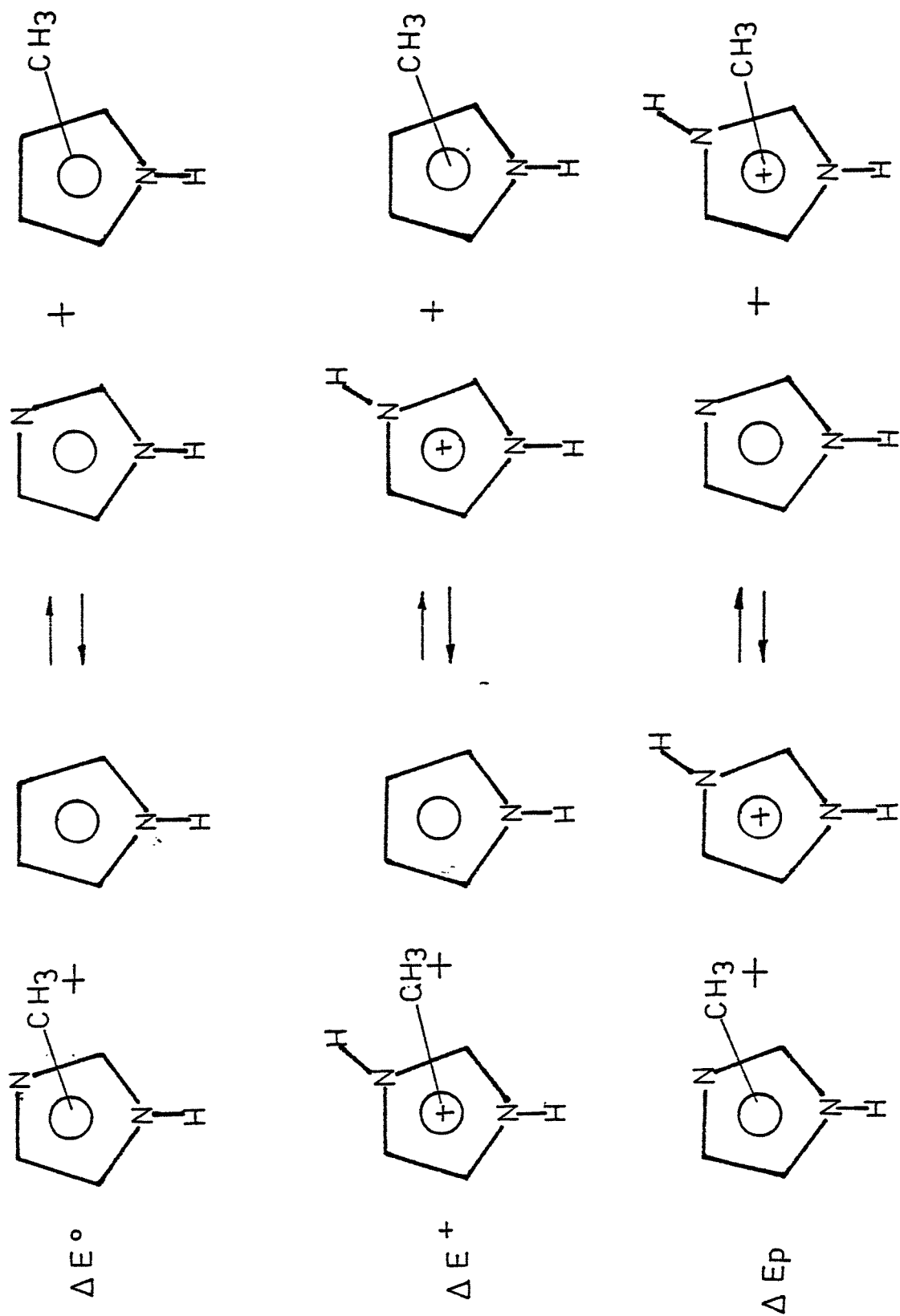
+



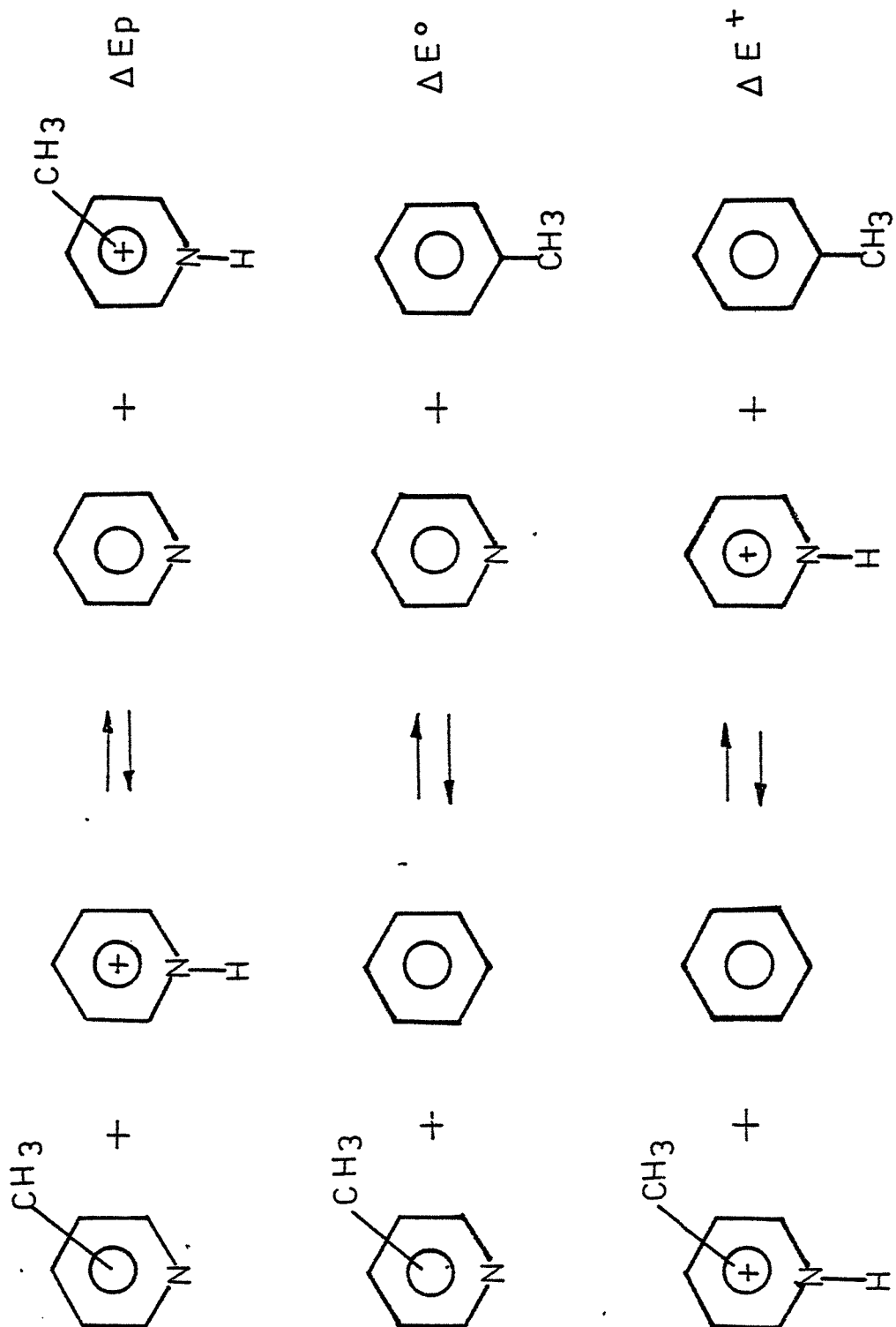
+

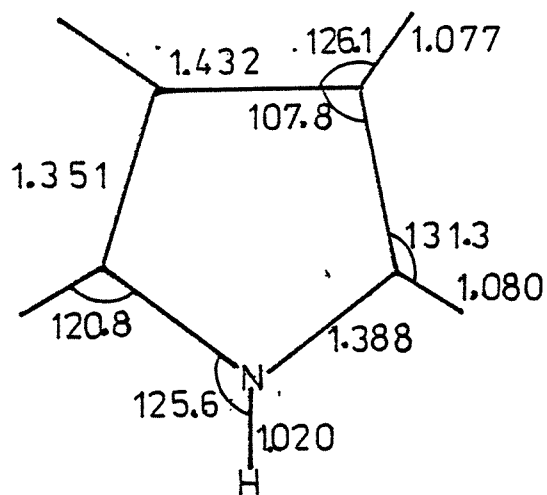
 $\Delta E^+$ ESQUEMA 1

ESQUEMA 2

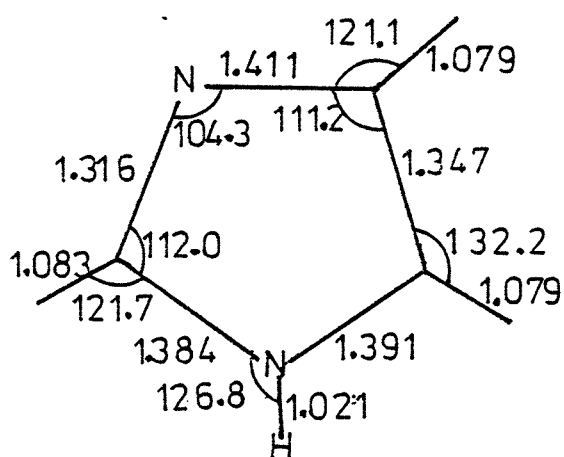


### ESQUEMA 3

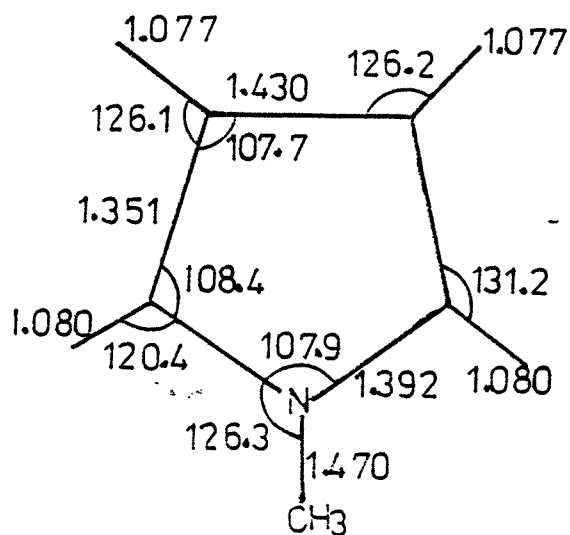




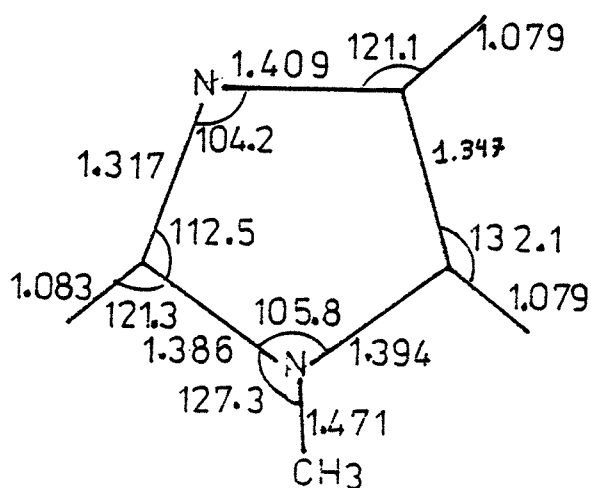
PÍRROL



IMIDAZOL

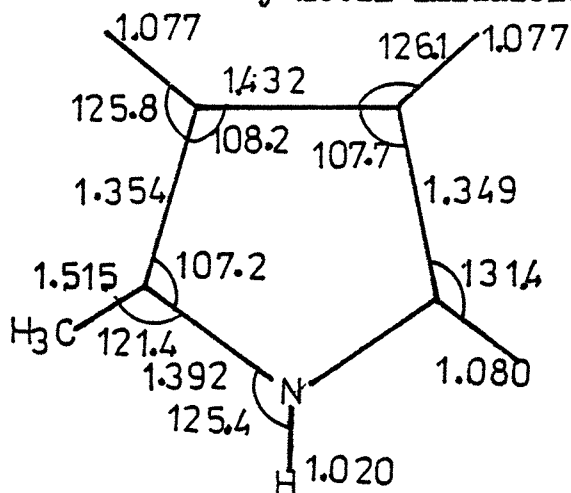


N METIL PÍRROL

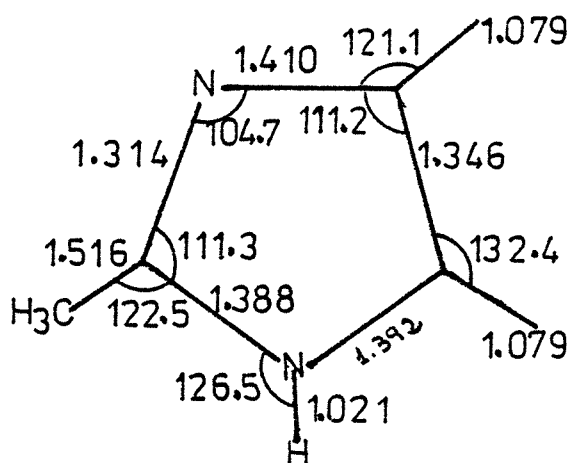


N METIL IMIDAZOL

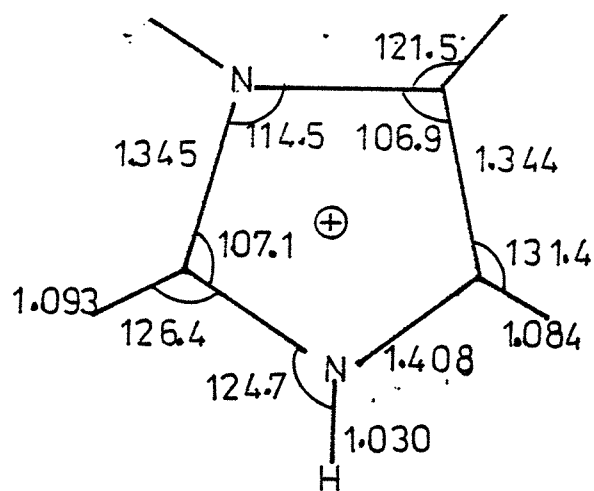
**FIGURA 1** Geometrias optimizadas STO-3G de metilpirroles y metil imidazoles .



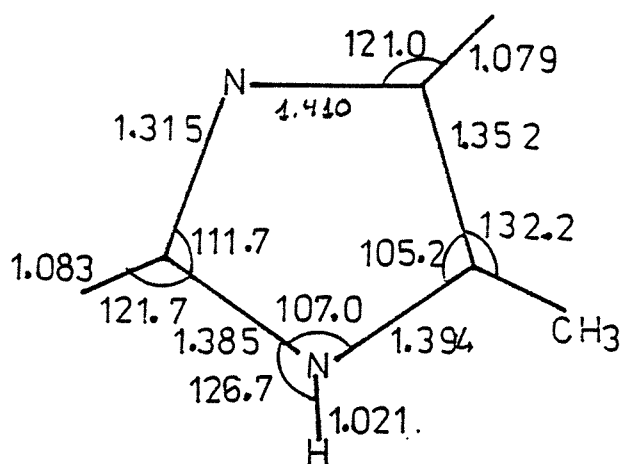
2 METIL PÍRROL



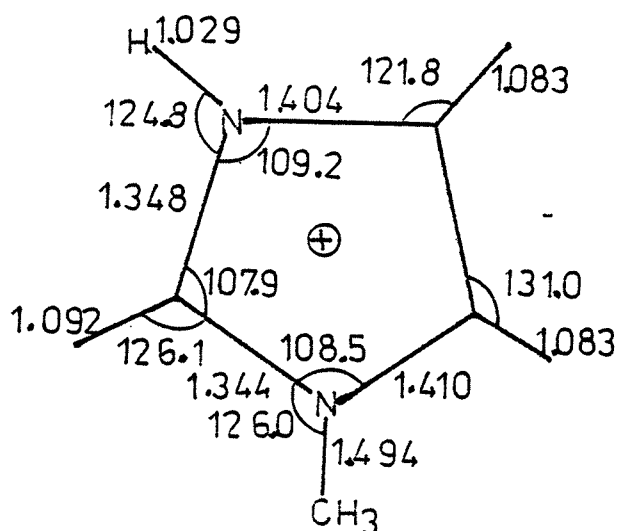
2 METIL IMIDAZOL



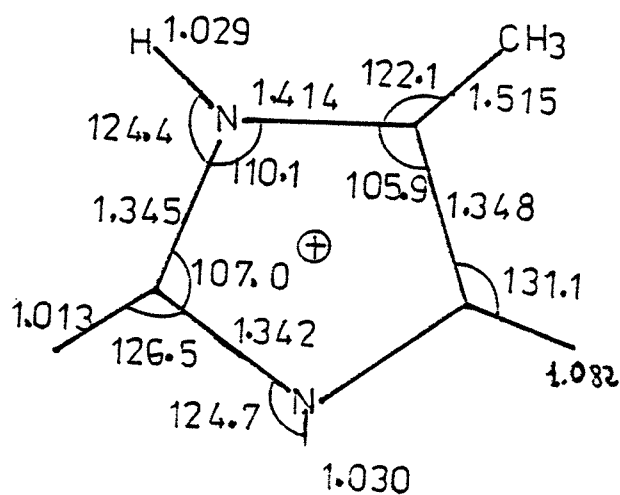
IMIDAZOL PROTONADO



5 METIL IMIDAZOL

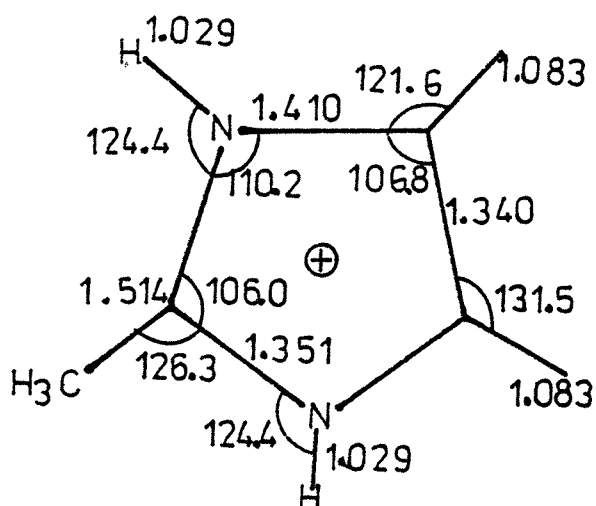


N METIL IMIDAZOL PROT.

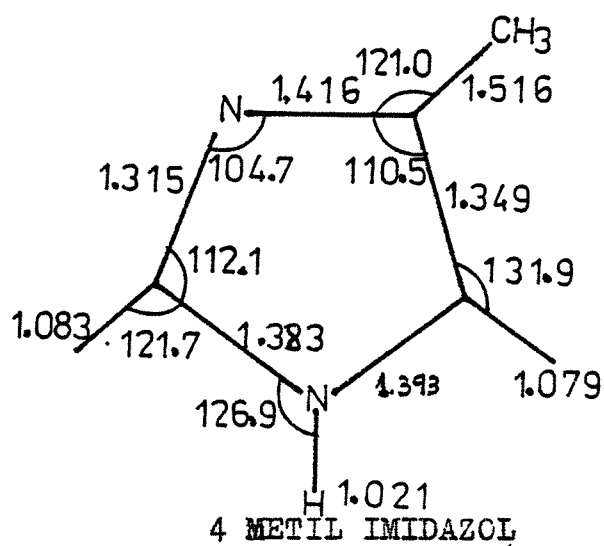


4 METIL IMIDAZOL PROT.

FIGURA 1 ( Cont. ) Geometrias optimizadas STO-3G de pirroles e imidazoles .



2 METIL IMIDAZOL PROT.



4 METIL IMIDAZOL

**FIGURA 1**

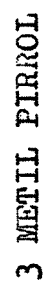
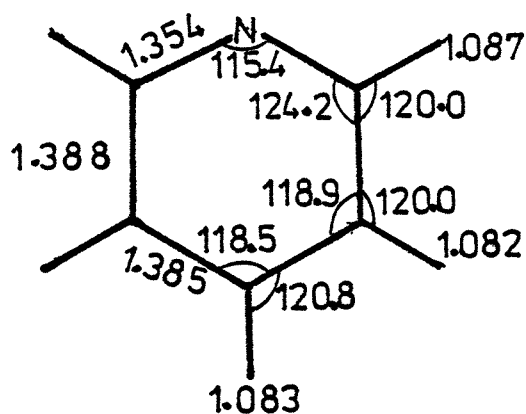
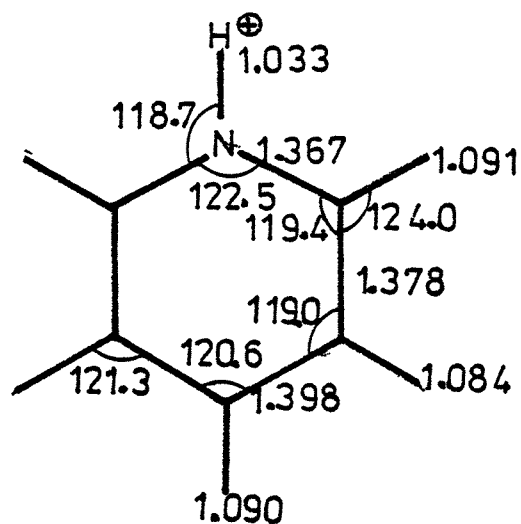


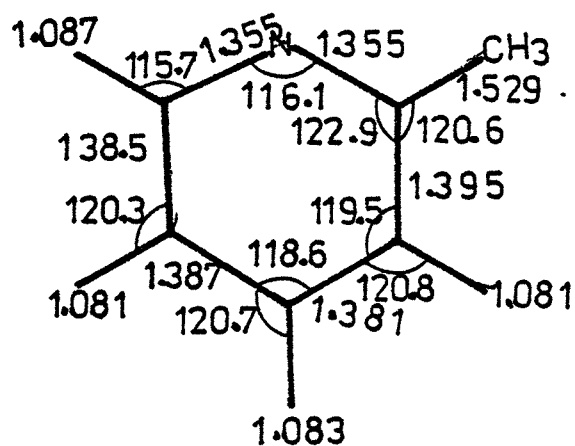
FIGURA 2. Geometrias calculadas STO - 3 G PARA METIL PIRIDINAS =



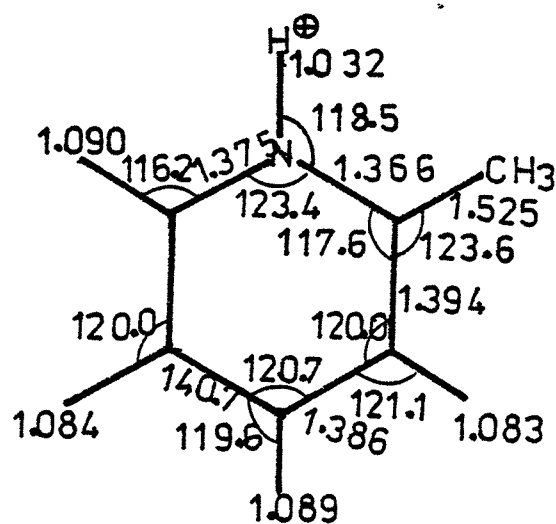
PIRIDINA



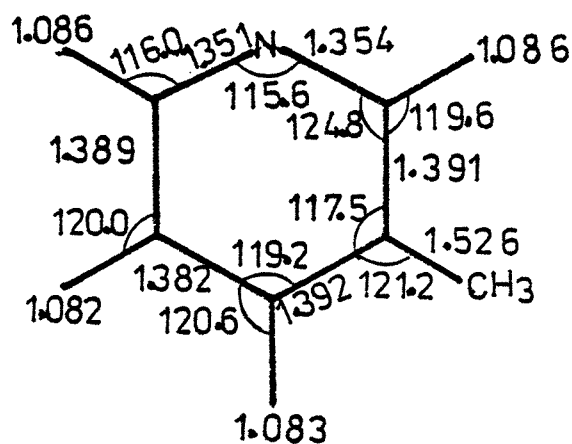
PIRIDINA PROTONADA



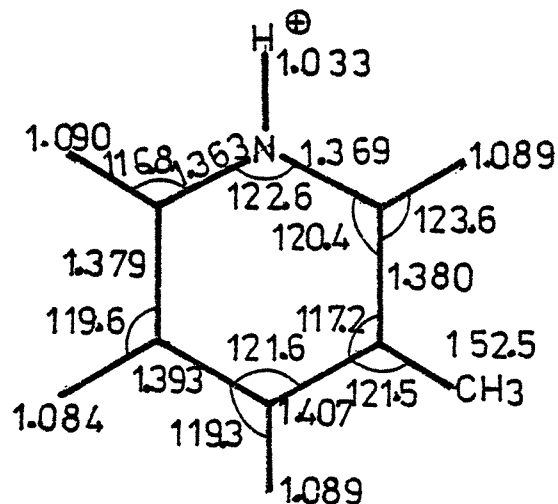
ORTO METIL PIRIDINA



ORTO METIL PIRIDINA PROT.

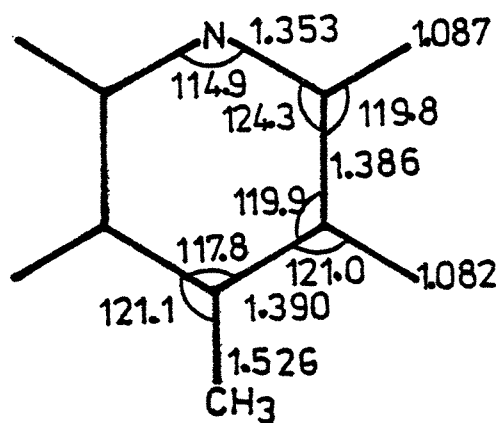


meta metil piridina

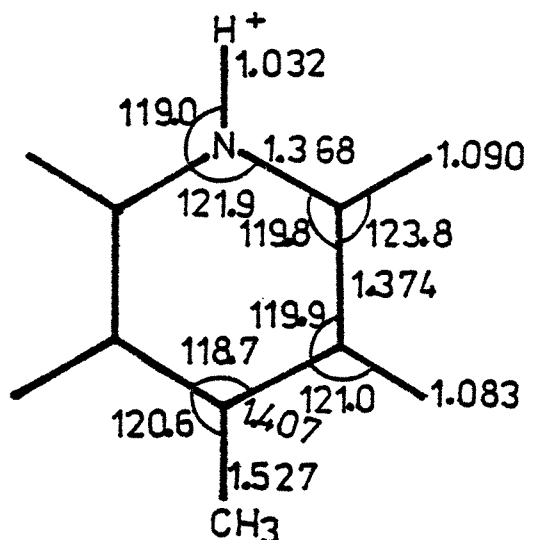


META METIL PIRIDINA PROT.

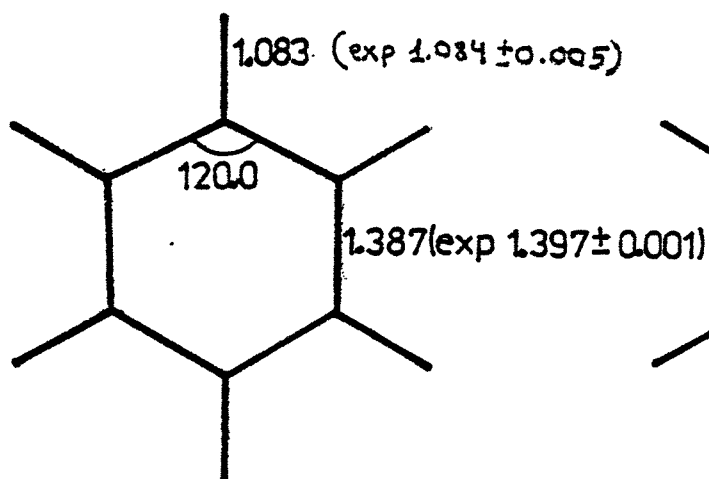
FIGURA 2 ( Cont. )



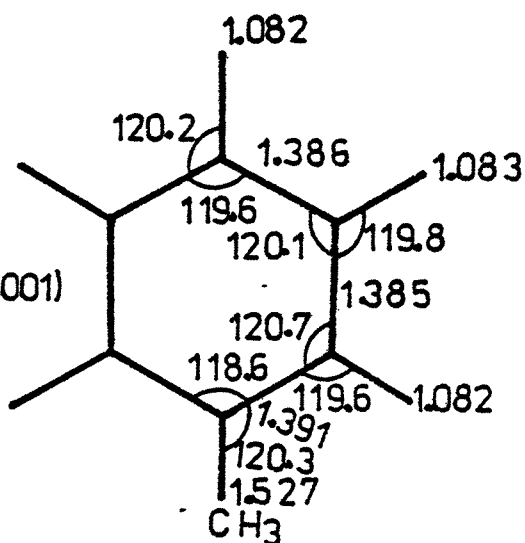
PARA METIL PIRIDINA



PARA METIL PIRIDINA PROT.

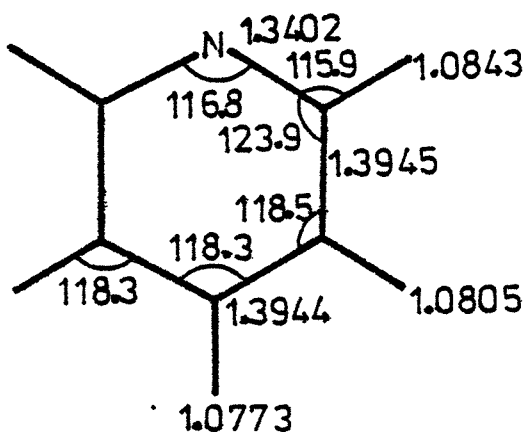


BENCENO



TOLUENO

PIRIDINA EXP. MW





## Conclusiones

De los resultados presentados a lo largo de esta tesis pueden obtenerse una serie de conclusiones que pueden, a su vez, clasificarse en cuatro grandes grupos:

- a) los que se refieren a los efectos de acumulación de sustituyentes de un mismo tipo sobre la basicidad en fase gas de un sistema (de la primera a la quinta).
- b) aquellas relacionadas con la aproximación de la carga del par solitario propuesta en esta Tesis y sus aplicaciones (de la sexta a la decimosegunda).
- c) las que se relacionan con los efectos de la existencia de formas tautoméricas sobre la basicidad intrínseca de un sistema (de la decimotercera a la decimoquinta).
- d) las referidas a la participación de las formas neutra y protonada en los procesos de transferencia protónica en fase gas decimosexta).

### PRIMERA:

Los metil-pirazoles y metil-imidazoles siguen distintas correlaciones de energía de protonación frente a energías de orbitales N1S. Además, dentro de cada familia de compuestos hay dos tipos diferentes de correlaciones lineales: los de menor pendiente dan la variación relativa de la basicidad en fase gas cuando el sustituyente entra en la posición  $\alpha$ ; las de mayor pendiente dan esta variación cuando el sustituyente entra en posición  $\beta$ .

### SEGUNDA:

Estos efectos  $\alpha$  y  $\beta$  son debidos fundamentalmente a cambios de hibridación del centro básico y de su densidad de carga, inducidos por el sustituyente. Hemos demostrado también que dichos efectos no son un artificio del cálculo y responden a un modelo físico coherente.

### TERCERA:

Los efectos relativos del sustituyente sobre las energías HOMO son opuestos a los producidos sobre las energías de orbitales N 1S. Consecuentemente, mientras las correlaciones de las energías de protonación frente a energías orbitales N 1S o frente a energías HOMO son diferentes para cada familia de compuestos, la correlación multivariante de la energía de protonación frente a la energía de orbitales N1S y HOMO es única para pirazoles e imidazoles.

#### CUARTA:

-----

Las correlaciones que implican las energías del orbital de par solitario son, en primera aproximación únicas para pirazoles e imidazoles. Sin embargo existen, en realidad dos correlaciones diferentes: aquellas que implican a azoles sustituidos en  $\alpha$  y las que implican a azoles que no presentan sustituyentes en esta posición. Este hecho revela que la llamada afinidad protónica depende, para este tipo de compuestos, de la posición sustituida a través de los cambios de hibridación que esta sustitución produce en el centro básico. Por consiguiente, no es siempre posible establecer una correlación única entre energías de protonación y energías de ionización del par solitario, ni siquiera dentro de una serie homóloga de compuestos.

#### QUINTA:

-----

Se observa una considerable atención de la basicidad de estos compuestos (metil-pirazoles y metil-imidazoles) en disolución acuosa respecto a su basicidad en fase gas. Este efecto es aproximadamente el mismo para ambas familias de compuestos, pero considerablemente mayor que el observado en otros heterociclos de nitrógeno. Esta atención de basicidad en disolución en el caso específico de los compuestos N-metilados no es constante sino que varía inversamente con la basicidad intrínseca de los compuestos lo que refleja un debilitamiento paralelo de los enlaces de hidrógeno entre la molécula protonada y el solvente.

#### SEXTA:

-----

Presentamos una aproximación que hemos denominado de la carga del par solitario, como un índice teórico capaz de ofrecer información sobre la basicidad intrínseca de compuestos en los que existe un par solitario directamente implicado en el proceso de protonación. Dicha aproximación se basa en la evaluación de la carga relativa situada físicamente en la zona ocupada por el antedicho par solitario. Hemos probado que el procedimiento mecanocuántico para tal determinación no presenta ningún tipo de comportamiento patológico.

#### SEPTIMA:

-----

La carga local ahí definida refleja cambios producidos por el sustituyente en la energía de protonación, tanto cuando dichos efectos son efectos de campo (a través del espacio), como cuando se transmiten a través de la cadena de enlaces que unen el sustituyente con el centro básico.

#### OCTAVA:

-----

Mientras que otros índices teóricos tales como el valor mínimo del correspondiente potencial electrostático molecular o la carga del hidrógeno unido al centro básico en la fase ácida, dan lugar a correlaciones frente a la energía de protonación diferentes para pirazoles e imidazoles, y dentro de cada familia homóloga las correlaciones son bilineales (dependiendo la pendiente de la naturaleza del sustituyente) las correlaciones con la carga del par solitario son únicas para ambas familias e independientes de la naturaleza del sustituyente.

#### NOVENA:

-----

Así mismo se han encontrado correlaciones lineales únicas entre la carga del par solitario y las energías de protonación, tanto experimentales como teóricas, para un amplio conjunto de piridinas sustituidas en 3 y en 4, diazinas monocíclicas, bicíclicas y tricíclicas. Dichas correlaciones han permitido un análisis de la basicidad en fase gas de compuestos de interés bioquímico, tales como purina y adenina, proporcionando valores de la energía de protonación en perfecto acuerdo con la evidencia experimental.

#### DECIMA:

-----

Se ha mostrado también que las correlaciones de energía de protonación frente a carga del par solitario siguen siendo válidas aunque aumente el número de centros básicos del sistema, tal y como ocurre al pasar el imidazol al pentazol. No obstante dichas correlaciones son notoriamente sensibles a cambios de hibridación en el centro básico y por ende en el par solitario implicado en el proceso de protonación, así como a la existencia de pares libres cercanos.

#### DECIMO PRIMERA:

-----

La aplicación de este modelo de la carga del par solitario en sistemas con el sustituyente en posición orto respecto al centro básico no produce cargas locales en concordancia con la basicidad experimental de los sistemas estudiados. Algunos de los posibles factores responsables de este comportamiento anómalo (cambios de hibridación del centro básico debidos a la naturaleza del anillo y la posición del sustituyente y contaminación por orbitales del sustituyente) de los derivados orto-sustituidos se analizan en esta Tesis.

#### DECIMO SEGUNDA:

-----

Cualquier método más cuantitativo que el utilizado en esta tesis para la determinación de la carga del par solitario, exige ineludiblemente la utilización de bases atómicas suficientemente flexibles, entendiendo por tales aquellas que representan adecuadamente la distribución de carga en las zonas alejadas de los núcleos. Si la base atómica no cumple este requisito, la carga local evaluada carece de sentido físico.

#### DECIMO TERCERA:

-----

Las estabilidades relativas predichas para los tautómeros de los 1, 2, 3 triazoles son coherentes con las predicciones de los centros básicos de estos compuestos. Nuestros resultados muestran igualmente que las constantes de equilibrio de tautomerismo para estos compuestos no se pueden establecer a partir de los  $pK_a$  de protonación, ya que no conducen, en dicha protonación, a un catión común.

#### DECIMO CUARTA:

-----

La estabilidad relativa de los imidazoles sustituidos en 4- y 5- es diferente en fase gas que en disolución acuosa. La mayor estabilidad de los compuestos sustituidos en 4 cuando el sustituyente es aceptor de electrones y de los sustituidos en 5 cuando el sustituyente es dador de electrones, es fundamentalmente una consecuencia de interacciones con el solvente.

#### DECIMO QUINTA:

-----

Los equilibrios tautoméricos en purina y adenina afectan significativamente a la basicidad intrínseca de estos compuestos. De un modo más particular, los tautómeros que presentan sustituidas posiciones en el anillo de seis miembros, muestran una basicidad exacerbada y localizada sobre los nitrógenos imidazólicos, consecuencia de la fuerte migración de la carga desde el anillo de seis al anillo de cinco, que acompaña a estos equilibrios tautoméricos.

#### DECIMO SEXTA:

-----

Mediante el estudio de reacciones isodésmicas con estructuras totalmente optimizadas a nivel "ab initio" se obtiene que la contribución de las formas protonadas a la correspondiente entalpía de protonación es del orden de un 90%.

## APENDICE. PROGRAMAS DE CALCULO EMPLEADOS

### AB INITIO

- a) GAUSSIAN-70 QCPE n. 236 de Pople y colaboradores  
Carnegie Mellon University.
- b) GAUSSIAN-80 QCPE n. 406, también de Pople y Co.,  
adaptado por Fluder, Schleser y  
Topiol al sistema IBM.

### Semiempiricos

- a) CNINDO QCPE n. 141 de Pople y colaboradores
- b) GEOMO QCPE n. 290 de Rinaldi y Rivail. University  
de Nancy.
- c) GEOMORV QCPE n. 350, también de Rinaldi y Rivail.

### Post-SCF

- a) YSP, de Yañez, Stewart y Pople, modificando por F.  
Escudero (1).
- b) MOLPOT de Yañez y MO, para el cálculo de Potenciales  
electrostáticos moleculares (2).
- c) LOCAL de R. Bonaccorsi (PISA) (3).

Aunque aparentemente el aparato informático estaba listo para ser usado esto no ha sido así en realidad.

Para este trabajo de investigación hemos tenido acceso al ordenador DIGITAL VAX 11/780 situado en el Centro de Cálculo de la Universidad Autónoma de Madrid, de reciente adquisición, y donde han sido instaladas por el autor de esta memoria los programas relatados y el software necesario para su manejo y transmisión de datos entre estos programas.

También tenemos acceso al ordenador IBM-4341 situado en el Centro de Investigación UAM-IBM en donde han sido modificados y mejorados los programas que en él ya poseía nuestro grupo de investigación. Hemos instalado en este ordenador el programa GAUSSIAN-80. Asimismo la posibilidad de trabajo en este ordenador, no solo en el sistema operativo OS/VS1, sino en el sistema VM/CMS, nos obligó a instalar en este sistema el software necesario para el más rápido manejo de nuestros programas y para la adecuada transmisión de datos entre ellos, de modo análogo al trabajo realizado en el ordenador VAX.

Por ello nuestra labor ha sido la instalación en sistemas operativos nuevos de programas conocidos, el aprendizaje de estos sistemas y la consecución de una mayor operatividad y rapidez en la ejecución nuestros programas, así como de la transmisión de datos entre estos programas y sistemas.

Ha habido una labor de programación, la mayoría en lenguaje FORTRAN, de pequeños programas de mantenimiento y ensamblaje de los grandes programas manejados, cálculo de posición de DBF y LPF, reescalaje, dibujo de moléculas, obtención de datos para entrada del G-70 y G-80 a partir de resultados GEOMO, así como una modificación en mayor o menor grado de todos nuestros programas.

#### Modificaciones en los programas

-----

##### GAUSSIAN: 70

-----

Ha sido modificado para que admita funciones Gaussianas en puntos distintos a los núcleos (BF y LPF) y ha sido incluido en él, el cálculo de orbitales moleculares localizados por el método de Boys para capa cerrada y abierta como una parte mas del LINK 600. También se ha modificado el 'initiel guess' de Huckel para el caso de funciones de enlace y de par solitario. Se han modificado las subrutinas de analisis de población de Mulliken para estos casos.

#### Ampliación del número de bases máximo admitido por el

-----

##### Programa GAUSSIAN-70

-----

Para efectuar calculos en moléculas de tamaño medio se procederá a la ampliación del número de bases máximo admitido por el GAUSSIAN 70 de 70 bases a 80.

La razón de esta ampliación a 80 fue que los LINK 302 y 303 estaban dimensionados para admitir 80 bases ( $80 \times 3 = 240$ ) mientras que las demás solo lo estaban para 70 bases. Esta modificación nos permitió el efectuar cálculos con moléculas como la acridina con base mínima, y algunos imidazoles sustituidos con base "split-valence."

Ante el número elevado de subrutinas en que se modificaron dimensiones y bucles (DO) solo nombraremos los LINK a que pertenecen :

LINK (100) 200, 301, 302, 401, 402, 501, 502, 601, 602, 603

También se realizaron en el programa Gaussian-70 ampliado a 80 bases todas las modificaciones necesarias para efectuar el análisis de O.M. localizados y los cálculos con funciones de enlace y de par solitario.

#### GEOMO

-----

Se han ampliado sus dimensiones modificando la mayoría de las subrutinas para que admita 10 átomos pesados más que la versión estandar y además se ha modificado para que guarde en un fichero la última geometría obtenida en un proceso de optimización (subrutinas OBJECT y programa principal), aunque el programa se corte sin finalizar el proceso.

#### GEOMORV

-----

Modificación para que escriba la última geometría obtenida por optimización.

#### YSP

----

Se ha retocado el entrada de las DBF no centradas en los núcleos para que se efectue de modo independiente, manteniendo las DBF estandar en los átomos, y se ha separado completamente del programa GAUSSIAN 70, del que anteriormente necesitaba el link 200 y 300.

Ahora solo se precisa la matriz densidad del cálculo SCF que proviene del GAUSSIAN 70 y exponente y posición de las DBF no centrado en los átomos .

#### MOLPOT

-----

Cálculo consecutivo ("barrido") de varios puntos de una superficie de potencial dentro de un plano dado.

Precisa la matriz de densidad procedente del cálculo SCF del GAUSSIAN 70 y la base atómica.

LOCAL

-----,

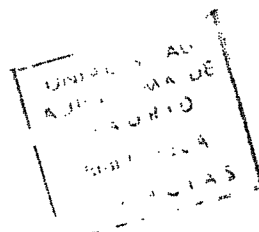
Ha sido modificado para que admita BF y LPF en la base de orbitales. Precisa de las OM canónicos que provienen del cálculo SCF.

Labor propia es el programa PINTAR que a partir de unos datos procedentes del GEOMO o GEOMORV produce un dibujo de la molécula y, opcionalmente, un fichero que luego será usado como dato para los programas GAUSSIAN 70 y 80, y el programa LPDF que obtiene las coordenadas de las DBF de par solitario y LPF para una molécula dada.

#### Bibliografía apendice

-----

- 1) Felix Escudero. Tesis doctoral. UAM. Madrid. 1982
- 2) Yañez y Mo. Theoret. Chim. Acta 47 (1978), 263.
- 3) Bonaccorsi, Ghio, Scrocco, Tomasi. Israel Journ. of Chem. 19, 109 (1980).
- 4) José Luis de Paz. Memoria de Licenciatura. UAM, 1983.





Reunido el Tribunal de ... en el día ...  
... la fecha, acordó ... de Tesis  
... doctoral con la calificación de Sobresaliente 'cum laude'  
Madrid, 22 de Mayo de 1985

